

Bosentan

Monografía



Totalmente Confiable

Bosentan 



Tabla de contenido

1. Introducción	8
2. Aspectos generales de la hipertensión pulmonar	9
3. Definición de hipertensión pulmonar	9
4. Epidemiología	10
5. Clasificación de la hipertensión pulmonar	11
6. Clasificación funcional de la hipertensión pulmonar	13
7. Diferentes formas de hipertensión pulmonar: patogénesis y rasgos individuales	14
7.1 Grupo 1: Hipertensión arterial pulmonar.....	14
7.1.1 Hipertensión arterial pulmonar idiopática y hereditaria.....	14
7.1.2 Hipertensión arterial pulmonar inducida por fármacos y toxinas.....	14
7.1.3 Hipertensión arterial pulmonar asociada con enfermedades del tejido conectivo.....	14
7.1.4 Hipertensión arterial pulmonar asociada con infección por VIH.....	15
7.1.5 Hipertensión arterial pulmonar asociada con hipertensión portal.....	16
7.1.6 Hipertensión arterial pulmonar asociada con cardiopatía congénita.....	17
7.1.7 Hipertensión arterial pulmonar asociada con esquistosomiasis.....	18
7.2 Grupo 2: Hipertensión pulmonar debida a cardiopatía izquierda.....	18
7.3 Grupo 3: Hipertensión pulmonar asociada con enfermedades pulmonares y/o hipoxemia.....	18
7.4 Grupo 4: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.....	20
7.5 Grupo 5: Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales no claros.....	20
8. Factores de riesgo para desarrollar hipertensión pulmonar	21
9. Fisiopatología de la hipertensión pulmonar	22
9.1 Grupo 1: Hipertensión arterial pulmonar.....	23
9.2 Grupo 2: Hipertensión pulmonar debida a cardiopatía izquierda.....	23
9.3 Grupo 3: Hipertensión pulmonar asociada con enfermedades pulmonares y/o hipoxemia.....	24
9.4 Grupo 4: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.....	24
9.5 Grupo 5: Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales no claros.....	24
9.6 Aspectos genéticos.....	24
9.6.1 Grupo 1: Hipertensión arterial pulmonar.....	24
9.6.2 Grupo 2: Hipertensión pulmonar debida a cardiopatía izquierda.....	24
9.6.3 Grupo 3: Hipertensión pulmonar asociada con enfermedades pulmonares y/o hipoxemia.....	24
9.6.4 Grupo 4: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.....	24
9.6.5 Grupo 5: Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales no claros.....	24
9.7 Aspectos histopatológicos.....	24
10 Clínica de la hipertensión pulmonar	25

10.1 Diagnóstico	27
10.2 Electrocardiograma	27
10.3 Radiografía de tórax	27
10.4 Pruebas de función pulmonar	27
10.5 Ecocardiografía Doppler	28
10.6 Gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión	29
10.7 Tomografía computarizada multicorte con contraste	29
10.8 Cateterismo cardiaco derecho	29
10.9 Test de vaso-reactividad pulmonar	30
10.10 Química sanguínea e inmunología	30
11 Pronóstico general	30
11.1 Pronóstico según la clínica	30
11.2 Pronóstico según prueba de caminata de 6 minutos	31
11.3 Pronóstico según espirometría.....	31
11.4 Pronóstico según biomarcadores	31
11.5 Pronóstico según parámetros ecocardiográficos	31
11.6 Pronóstico según parámetros hemodinámicos	31
12 Generalidades del tratamiento	32
12.1 Grupo 1: Hipertensión arterial pulmonar.....	32
12.2 Grupo 2: Hipertensión pulmonar debida a cardiopatía izquierda	32
12.3 Grupo 3: Hipertensión pulmonar asociada con enfermedades pulmonares y/o hipoxemia...32	
12.4 Grupo 4: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.....	32
12.5 Grupo 5: Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales no claros.....	32
13 Tratamiento general	33
13.1 Tratamiento con medicamentos	34
13.1.1 Tratamiento con bloqueadores de calcio	34
13.1.2 Tratamiento con prostanoides	34
13.1.3 Tratamiento con antagonistas de receptores de la endotelina-1	34
13.1.4 Tratamiento con inhibidores de la fosfodiesterasa-5	34
13.2 Tratamiento invasivo.....	34
13.2.1 Trasplante pulmonar o cardiopulmonar	34
13.2.2 Auriculoseptostomía	35
14 Farmacología de bosentan	35
14.1 Efectos de la endotelina-1 mediada a través de los receptores ETA y ETB	35
14.2 Bosentan.....	36
14.3 Mecanismo de acción.....	36
14.4 Estudios clínicos.....	36
14.4.1 Bosentan en el tratamiento de la hipertensión pulmonar (Clase funcional II).....	38
14.4.2 Bosentan en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar asociada con infección por VIH.....	38
14.4.3 Bosentan en la hipertensión arterial pulmonar asociada con cardiopatía congénita	38
14.4.4 Bosentan en formulación pediátrica.....	38
14.4.5 Bosentan en hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.....	39

14.4.6 Pacientes con hipertensión pulmonar clase funcional IV que están recibiendo epoprostenol intravenoso concomitante (BREATHE-2).....	40
14.4.7 Hipertensión pulmonar asociada con enfermedad pulmonar obstructiva crónica....	40
14.4.8 Hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad de células falciformes	40
14.4.9 Sildenafil y bosentan.....	40
14.5 Respuesta hemodinámica de los antagonistas de receptores de endotelina-1 duales y selectivos.....	41
14.6 Meta-análisis de los ensayos clínicos con bosentan	41
14.7 Supervivencia	42
14.8 Comparación de terapias en hipertensión pulmonar	43
14.9 Comparación entre antagonistas de receptores de endotelina-1 duales y selectivos	44
14.10 Recomendaciones para la terapia específica de la hipertensión pulmonar.....	48
14.11 Estudios de bosentan y otros antagonistas de receptores de endotelina-1	48
15 Bosentan MK®	50
15.1 Descripción	50
15.2 Farmacología	50
15.3 Farmacodinamia	50
15.4 Farmacocinética	50
15.4.1 Absorción	50
15.4.2 Distribución	50
15.4.3 Metabolismo	50
15.4.4 Eliminación	51
15.5 Interacciones Farmacológicas	51
15.5.1 Ciclosporina A	51
15.5.2 Digoxina	51
15.5.3 Epoprostenol	51
15.5.4 Fluconazol	51
15.5.5 Glibenclamida	51
15.5.6 Lopinavir/Ritonavir (otros inhibidores de la proteasa potenciados por ritonavir).....	52
15.5.7 Otros agentes antirretrovirales	52
15.5.8 Simvastatina	52
15.5.9 Ketoconazol	52
15.5.10 Rifampicina	52
15.5.11 Tacrolimus o Sirolimus	52
15.5.12 Sildenafil	52
15.5.13 Warfarina	52
15.5.14 Anticonceptivos orales	53
15.6 Sobredosis	53
15.7 Toxicidad	53
15.8 Mutagenicidad	53
15.9 Oncogenicidad	53
15.10 Fertilidad	53
15.11 Embarazo	53
15.12 Lactancia	53
15.13 Población pediátrica	53

15.14 Población geriátrica.....	54
15.15 Pacientes con disfunción renal	54
15.16 Pacientes con disfunción hepática.....	54
15.17 Monitorización de aminotransferasas (ALT/AST)	54
15.18 Indicaciones	55
15.19 Vía de Administración	55
15.20 Dosificación	55
15.21 Contraindicaciones	55
15.22 Precauciones o advertencias	55
15.23 Eventos adversos	55
15.24 Presentaciones	56
15.25 Recomendaciones generales	56
16 Bibliografía	57

Índice de tablas

Tabla 1. Definiciones hemodinámicas de hipertensión pulmonar	10
Tabla 2. Clasificación clínica de la hipertensión pulmonar - 5º Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar - Niza 2013	12
Tabla 3. Clasificación funcional de la hipertensión pulmonar basada en la clasificación de la OMS	13
Tabla 4. Factores de riesgo para el desarrollo de hipertensión pulmonar en esclerodermia	15
Tabla 5. Criterios diagnósticos de HAP asociada con hipertensión portal	17
Tabla 6. Clasificación clínica de los cortocircuitos sistémico-pulmonares asociados con HAP	17
Tabla 7. Clasificación fisiopatológica de los cortocircuitos sistémico-pulmonares asociados con HAP	19
Tabla 8. Factores de riesgo y condiciones asociadas con hipertensión pulmonar	22
Tabla 9. Criterios arbitrarios de la presencia de hipertensión pulmonar basados en la velocidad pico de insuficiencia tricuspídea y estimación de la presión arterial pulmonar en reposo con Doppler continuo	29
Tabla 10. Factores asociados con mal pronóstico en pacientes con hipertensión pulmonar	31
Tabla 11. Meta-análisis de estudios clínicos controlados de bosentan en hipertensión pulmonar	42
Tabla 12. Recomendaciones para la terapia específica de hipertensión pulmonar con antagonistas de receptores de endotelina-1 acorde con las clases funcionales de la OMS	48
Tabla 13. Estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con antagonistas de receptores de endotelina-1	49

Índice de figuras

Figura 1. Hipertensión pulmonar	13
Figura 2. Fases diagnósticas de hipertensión arterial pulmonar asociada con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana	16
Figura 3. Diagnóstico de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica	21
Figura 4. Principales factores fisiopatológicos en la hipertensión pulmonar	23
Figura 5. Las arteriolas pulmonares en un paciente que sufre hipertensión pulmonar muestran hipertrofia medial e hiperplasia de la íntima, lo que lleva a la obstrucción parcial de la luz	25
Figura 6. Historia natural de la hipertensión pulmonar	25
Figura 7. Método de investigación ante la sospecha de hipertensión pulmonar	26
Figura 8. Radiografía de tórax en la hipertensión pulmonar	27
Figura 9. Ecocardiograma apical de 4 cámaras con y sin contraste salino mostrando agrandamiento de las cavidades derechas	28
Figura 10. Regurgitación tricuspídea	28
Figura 11. Mecanismos de acción de los medicamentos utilizados en la hipertensión pulmonar	33
Figura 12. Concentración plasmática de endotelina-1 en hipertensión pulmonar	35
Figura 13. Estructura química del bosentan	36
Figura 14. Cambio en la distancia recorrida en la caminata de 6 minutos desde la línea base hasta las 20 semanas de tratamiento.....	37
Figura 15. Cambio en la distancia recorrida en 6 minutos durante 16 semanas de tratamiento con bosentan o placebo	37
Figura 16. Diagrama de los efectos de los tratamientos orales para hipertensión pulmonar en el empeoramiento clínico	44
Figura 17. Diagrama de los efectos de los tratamientos orales para hipertensión pulmonar sobre la clase funcional	45
Figura 18. Diagrama de los efectos de los tratamientos orales para hipertensión pulmonar sobre la distancia recorrida en la PC6M	46
Figura 19. Diagrama de los retiros por efectos adversos de los tratamientos orales para hipertensión pulmonar	47

1. Introducción

En las últimas décadas se han generado grandes avances en el tratamiento de la hipertensión pulmonar, mejorando la expectativa de vida de los pacientes en todas las formas de la enfermedad. Estas innovaciones se reflejan en guías de práctica clínica basadas en la evidencia científica, constituyendo la actual referencia para el diagnóstico y manejo de la hipertensión pulmonar.

A pesar de que la hipertensión pulmonar es una enfermedad de prevalencia escasa, reviste gran importancia ya que afecta predominantemente a personas jóvenes y se cree que existe un fuerte subdiagnóstico y un alto subregistro. Por este motivo, es importante tener un elevado nivel de sospecha clínica para establecer el diagnóstico cuanto antes y que los casos que se detecten sean atendidos y controlados en centros con experiencia en el manejo de la enfermedad. De este modo será posible efectuar el diagnóstico adecuadamente y ofrecer tratamiento con las distintas opciones terapéuticas disponibles en la actualidad.

En los últimos años los antagonistas de receptores de la endotelina-1, especialmente bosentan, han incrementado las opciones de tratamiento de los pacientes con hipertensión pulmonar. Bosentan es el primer representante de una familia de fármacos administrados por vía oral que actúan bloqueando los receptores A y B de la endotelina-1. Los ensayos clínicos han demostrado mejoría en cuanto a la capacidad funcional, aparición de la dificultad respiratoria y parámetros hemodinámicos pulmonares.

La presente monografía es una revisión detallada sobre la fisiopatología de la hipertensión pulmonar basada en la evidencia disponible para el uso de bosentan en esta patología.

2. Aspectos generales de la hipertensión pulmonar

Antecedentes

Desde la observación de la autopsia del primer caso de “esclerosis vascular pulmonar” por Romberg en 1891, nuestra comprensión de la hipertensión pulmonar ha evolucionado en paralelo con los logros científicos del último siglo. Cada “pequeño paso” observado desde la retrospectiva representa un logro significativo cuando queda enmarcado en su contexto histórico².

En la década de 1900, la hipertensión pulmonar fue atribuida a la sífilis, una culpable popular para enfermedades vasculares desconocidas de principios de siglo⁴. Los primeros intentos para identificar las lesiones vasculares pulmonares de la enfermedad sugerían que el daño estaba originado por un adelgazamiento congénito de la pared de la arteria pulmonar⁵. Curiosamente, mucho más tarde surge la idea de que el pHⁱ podría implicar una mayor actividad enzimática precediendo los mecanismos moleculares que conducen a la hipertrofia medial⁶.

Como fue definido por Fishman, la investigación de la hipertensión pulmonar se puede dividir en dos “eras”: antes y después del desarrollo del cateterismo arterial pulmonar en los años 1940 - 1950³. Antes del cateterismo pulmonar, la hipertensión pulmonar fue reconocida en pacientes con cianosis y/o hipertrofia del ventrículo derecho, posiblemente relacionada con malformaciones cardíacas congénitas⁴. A partir de estas descripciones clínicas tempranas de pacientes con cuadros clínicos potencialmente mixtos, la comprensión de la hipertensión pulmonar evolucionó con una descripción detallada de los especímenes patológicos, y el estudio clínico de pequeñas cohortes de pacientes con hipertrofia ventricular derecha inexplicada.

El interés de la comunidad médica en hipertensión pulmonar empieza en 1973 con la primera reunión internacional realizada en Génova dedicada a la hipertensión pulmonar “primaria”, cuando la

ⁱ pH: potencial hidrógeno.

incidencia de la hipertensión pulmonar había aumentado considerablemente debido al consumo del anorexígeno fumarato de aminorex.

Posteriormente, en 1981, se inicia el Registro Nacional Americano, a partir del cual comenzó a sistematizarse la información referente a la epidemiología e historia natural de la enfermedad.

En la década de los 90, la incidencia de la hipertensión pulmonar aumenta significativamente desde el ingreso de dos nuevos fármacos anorexígenos, el Fen-phen[®] (flenfuramina) y el Redux[®] (desflenfluramina). El Fen-phen[®] llegó al mercado de Estados Unidos en 1995, mostrando resultados espectaculares como anorexígeno. Durante su primer año de comercialización masiva cerca de seis millones de estadounidenses usaron la droga para bajar de peso. Se estima que en 1996 se prescribieron más de 17 millones de fórmulas de este medicamento.

El milagro llegó a su fin cuando, en el verano de 1997, la Clínica Mayo publicó un estudio que afirmaba que Fen-phen[®] causaba efectos adversos graves. Los principales daños detectados fueron la valvulopatía y la hipertensión pulmonar primaria.

3. Definición de hipertensión pulmonar

La hipertensión pulmonar es una entidad clínica producida por diferentes enfermedades, que se caracteriza por el desarrollo de cambios moleculares y anatómicos en la circulación pulmonar, que conllevan al aumento de la resistencia de la vasculatura pulmonar. Con el tiempo, estos cambios conducen a la insuficiencia cardíaca derecha y, finalmente, a la muerte⁷.

Estas alteraciones hemodinámicas se traducen en una presión media en la arteria pulmonar (PAPm) en reposo ≥ 25 mmHg medida por cateterismo cardíaco derecho, siendo la medición de este parámetro imprescindible para el diagnóstico de hipertensión pulmonar⁸.

Existen otros parámetros hemodinámicos que deben considerarse en la definición de la hipertensión pulmonar. Por ejemplo, cuando la presión capilar pulmonar es ≤ 15 mmHg, estamos

hablando de una hipertensión pulmonar precapilar, y cuando es mayor a este valor, hablamos de una hipertensión pulmonar poscapilar (Tabla 1)⁹.

Es importante mencionar que en los consensos anteriores, la definición de hipertensión pulmonar incluía una PAPm con el esfuerzo > 30 mmHg. Este parámetro diagnóstico ha sido descartado ya que estos valores pueden aparecer en pacientes sanos⁸.

4. Epidemiología

La prevalencia exacta de la hipertensión pulmonar en la población general es desconocida, dada la falta de sospecha, el subdiagnóstico y el subregistro de la enfermedad. Tradicionalmente, se consideraba que la hipertensión pulmonar afectaba a las mujeres en edad fértil; ahora se sabe que afecta a ambos géneros, incluyendo todos los grupos raciales y etarios.

Según el Registro Francés de hipertensión pulmonar, la prevalencia estimada de la enfermedad en Europa es cercana a unos 15 casos por millón

de habitantes, con predominio de la hipertensión arterial pulmonar de tipo idiopático (39,2%), seguida de la hipertensión pulmonar asociada con enfermedades del tejido conectivo (15,3%), cardiopatías congénitas (11,3%), de causa pulmonar (11,4%), asociada con anorexígenos (9,5%), con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (6,2%) y de carácter familiar (3,9%); el resto (4,3%) es multifactorial. La relación mujer/hombre es de 1,9:1¹⁰.

En Estados Unidos, el registro REVEAL (*Registry to Evaluate Early and Long Term Disease Management*) muestra una relación mujer/hombre de hasta 4,1:1 en pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI) y hasta 3,8:1 en hipertensión pulmonar asociada con otras entidades. La HAPI sigue siendo la forma de hipertensión pulmonar más prevalente y la mejor estudiada (46,2%)¹¹.

Es importante tener en cuenta que los datos epidemiológicos de Estados Unidos y Europa no reflejan la realidad mundial de la enfermedad,

Tabla 1. Definiciones hemodinámicas de hipertensión pulmonar⁷

Definición	Características	Grupos clínicos
Hipertensión pulmonar	PAPm \geq 25 mmHg	Todos
Hipertensión pulmonar precapilar	PAPm \geq 25 mmHg PCP \leq 15 mmHg pulmonar GC normal o disminuido ^b	1. Hipertensión arterial pulmonar 3. Hipertensión pulmonar asociada con enfermedades pulmonares y/o hipoxemia 4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica 5. Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales no claros
Hipertensión pulmonar poscapilar	PAPm \geq 25 mmHg PEP > 15 mmHg GC normal o disminuido ^b	2. Hipertensión pulmonar debida a cardiopatía izquierda
Pasiva	GTP \leq 12 mmHg	
Reactiva	GTP > 12 mmHg	

PAPm: presión arterial pulmonar media; PCP: presión capilar pulmonar; GC: gasto cardíaco; GTP: gradiente transpulmonar (GTP = PAPm - PCP); PEP: presión de enclavamiento pulmonar⁷.

por las múltiples diferencias socioeconómicas, geográficas y de prevalencia de las enfermedades asociadas. Por ejemplo, en Brasil una considerable parte de casos de hipertensión arterial pulmonar (HAP) (30%) está vinculada a infección por *Schistosomiasis mansoni*¹².

En el 2008 se celebró el Primer Simposio Latinoamericano de Hipertensión Arterial Pulmonar en Cartagena, con el cual se dio inicio al primer registro latinoamericano de HAP con la participación de Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México y Venezuela¹³.

Hasta el momento no se cuenta con datos epidemiológicos precisos que nos permitan aproximarnos a la situación de la hipertensión pulmonar en Colombia. En el 2010 la Fundación Neumológica Colombiana realizó un estudio observacional que incluyó 30 pacientes con diagnóstico de hipertensión pulmonar. Se evidenció que 80% de los casos eran mujeres (43±14 años). Con respecto a la clasificación de la enfermedad, la mayoría de los casos correspondían al grupo 1 de hipertensión pulmonar: 13% correspondían a HAPI, 30% a HAP relacionada con enfermedades del colágeno, 27% a HAP asociada con cortocircuito cardiaco, 3% a HAP asociada con tóxicos, 3% a HAP con componente hereditario y 7% a HAP de tipo portopulmonar. 17% de los casos presentaban hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Al momento del diagnóstico, 80% de los pacientes se encontraban en clase funcional III y IV¹⁴.

5. Clasificación de la hipertensión pulmonar

Inicialmente, la hipertensión pulmonar se clasificaba en dos grupos: 1) hipertensión pulmonar primaria; 2) hipertensión pulmonar secundaria, en aquellos casos en los que se podía identificar la causa.

Sin embargo, en el 2º Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar celebrado en Evian en 1998, se estableció una clasificación clínica con el objetivo de agrupar en diferentes categorías, condiciones con una fisiopatología, hemodinámica

y manejo similares. En aquel momento se identificaron cinco grupos:

Grupo 1: hipertensión arterial pulmonar (HAP).

Grupo 2: hipertensión pulmonar secundaria a patología de corazón izquierdo (HAPI).

Grupo 3: hipertensión pulmonar secundaria a patología respiratoria.

Grupo 4: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

Grupo 5: hipertensión pulmonar de origen indeterminado o multifactorial.

En el 2008 se celebró el 4º Simposio Mundial en Dana Point, California (EEUU), donde se clasificó la hipertensión pulmonar en 5 categorías principales. También se realizó una actualización de los factores de riesgo y condiciones asociadas a la enfermedad, otorgando la categoría de "fuerza de asociación" y generó grados de recomendación para el manejo clínico.

En febrero de 2013 se celebró en Niza el 5º Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar donde se generó la última versión de la clasificación de la enfermedad con base en la clasificación de Dana Point (Tabla 2)¹⁵.

Las cinco categorías clínicas mencionadas anteriormente comparten rasgos patológicos y biopatogénicos, como puede observarse en la Figura 1.

Tabla 2. Clasificación clínica de la hipertensión pulmonar - 5º Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar - Niza 2013¹⁵

Grupo 1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP)	
1.1.	Idiopática
1.2.	Hereditaria
1.2.1.	BMPR2
1.2.2.	Mutaciones en los genes ALK1, endoglin, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3
1.2.3.	Desconocida
1.3.	Inducida por fármacos y toxinas (metanfetaminas)
1.4.	Asociada con:
1.4.1.	Enfermedades del tejido conectivo
1.4.2.	Infección por VIH
1.4.3.	Hipertensión portal
1.4.4.	Cardiopatía congénita
1.4.5.	Esquistosomiasis
1'	Enfermedad venooclusiva pulmonar y/o hemangiomatosis capilar pulmonar
1"	Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
Grupo 2. Hipertensión pulmonar debida a cardiopatía Izquierda	
2.1.	Disfunción sistólica
2.2.	Disfunción diastólica
2.3.	Enfermedad valvular
2.4.	Cardiopatías congénitas o adquiridas afectando la entrada o salida del ventrículo izquierdo
Grupo 3. Hipertensión pulmonar asociada con enfermedades pulmonares y/o hipoxemia	
3.1.	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
3.2.	Enfermedad pulmonar intersticial
3.3.	Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo y obstructivo
3.4.	Síndrome de apneas durante el sueño
3.5.	Hipoventilación alveolar
3.6.	Exposición crónica a grandes alturas
3.7.	Displasias pulmonares
Grupo 4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica	
Grupo 5. Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales no claros	
5.1.	Desórdenes hematológicos: Anemia hemolítica crónica, trastornos mieloproliferativos, esplenectomía
5.2.	Trastornos sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar, linfangioleiomiomatosis
5.3.	Trastornos metabólicos: enfermedades por depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, desórdenes tiroideos
5.4.	Otros: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica en diálisis, hipertension pulmonar segmental



Figura 1. Rasgos patológicos y biopatogénicos. Grupo 1: existe afectación exclusiva del árbol arterial pulmonar con resistencias arteriales pulmonares elevadas y presiones de llenado del ventrículo izquierdo normales. Grupo 2: el problema radica en presiones de llenado del ventrículo izquierdo elevadas que generan hipertensión venosa pulmonar, ya sea por disfunción sistólica, diastólica o valvulopatía. Grupo 3: caracterizado por enfermedad pulmonar, el problema clave es un desequilibrio de ventilación/perfusión (V/Q). Grupo 4: corresponde a enfermedad tromboembólica crónica. Grupo 5: agrupa causas misceláneas, en donde el mecanismo puede ser multifactorial, poco claro o no establecido (por lo que no se muestra)¹⁶.

6. Clasificación funcional de la hipertensión pulmonar

Existen cuatro clases funcionales para la hipertensión pulmonar, siendo la clase I la menos severa y la clase IV la más avanzada (Tabla 3). Esta

clasificación está basada en una versión modificada de las categorías de la New York Heart Association (NYHA) para insuficiencia cardiaca izquierda, así como en la clasificación reciente de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Éstas reflejan el impacto en términos de síntomas y actividad física en la vida de los pacientes¹⁷.

Tabla 3. Clasificación funcional de la hipertensión pulmonar, modificada por NYHA de acuerdo con la clasificación OMS 1998.

Clase	Descripción
I	Pacientes con hipertensión pulmonar que no presentan limitación de la actividad física normal; la actividad física normal no causa un aumento de la disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope.
II	Pacientes con hipertensión pulmonar que presentan una limitación leve de la actividad física. No sienten malestar en reposo, pero la actividad física normal provoca el aumento de la disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope.
III	Pacientes con hipertensión pulmonar que presentan una marcada limitación de la actividad física. No sienten malestar en reposo, pero la mínima actividad física provoca un aumento de disnea, cansancio, dolor torácico o presíncope.
IV	Pacientes con hipertensión pulmonar incapaces de desarrollar cualquier actividad física y que pueden presentar signos de insuficiencia ventricular derecha en reposo. También la disnea y el cansancio pueden estar presentes en reposo, y los síntomas aumentan con la mínima actividad.

7. Diferentes formas de hipertensión pulmonar: patogénesis y rasgos individuales

Como se comentó en apartados anteriores, la clasificación de la hipertensión pulmonar ha evolucionado conforme se ha avanzado en el conocimiento de la enfermedad.

La clasificación actual de Niza 2013 diferencia 5 grupos de hipertensión pulmonar, con base en las características fisiopatológicas subyacentes. A continuación se revisarán las particularidades de cada uno de estos grupos.

7.1 Grupo 1: Hipertensión arterial pulmonar (HAP)

Todavía se desconocen los procesos exactos que inician los cambios patológicos encontrados en la hipertensión arterial pulmonar (HAP), aunque es claro que ésta tiene una fisiopatología multifactorial que afecta diferentes vías bioquímicas y tipos celulares. El aumento en la resistencia vascular pulmonar (RVP) está relacionado con diferentes mecanismos que incluyen la vasoconstricción, el remodelado proliferativo y obstructivo de la RVP, la inflamación y la trombosis. Se ha relacionado la excesiva vasoconstricción con la función o expresión anómala de los canales de potasio en las células de músculo liso y con la disfunción endotelial.

La disfunción endotelial se genera por una producción deficiente crónica de sustancias vasodilatadoras y agentes antiproliferativos, como el óxido nítrico y la prostaciclina, junto con la sobreexpresión de sustancias vasoconstrictoras y proliferativas, como el tromboxano A₂ y la endotelina-1 (ET-1). También se ha demostrado que en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI), las concentraciones plasmáticas de otras sustancias vasodilatadoras y proliferativas, como el péptido intestinal vasoactivo, se ven reducidas. Además, en la adventicia hay una producción excesiva de la matriz extracelular, contribuyendo a la obstrucción luminal de los vasos pulmonares¹⁸.

7.1.1 Hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI) y hereditaria

Los hallazgos histopatológicos evidenciados en la HAPI son muy similares a los que se presentan en la HAP asociada con otras enfermedades en el grupo 1: proliferación de la íntima, hipertrofia de la media y lesiones plexiformes²². El condicionante fisiopatológico se correlaciona con el aumento de la RVP, que conlleva a la sobrecarga de volumen en el ventrículo derecho, seguida de hipertrofia ventricular y, finalmente, insuficiencia ventricular derecha que conduce a la muerte.

El diagnóstico de HAPI es de exclusión, lo que obliga a descartar las otras enfermedades contenidas en el grupo I de la HAP, como la relacionada con fármacos, tóxicos, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hipertensión portal, y enfermedades del tejido conectivo, entre otras¹⁹.

7.1.2 Hipertensión arterial pulmonar inducida por fármacos y toxinas

Con respecto a la HAP inducida por tóxicos o fármacos, es importante mencionar que los siguientes medicamentos son considerados factores de riesgo definidos para desarrollar la enfermedad: supresores del apetito (por ejemplo, aminorex, fenfluramina, dexfenfluramina y dietilpropion), aceite de colza tóxico y benfluorex. Los siguientes medicamentos son considerados factores de riesgo probables para desarrollar HAP: anfetaminas, L-triptófano, metanfetaminas, cocaína, fenilpropanolamina, hierba de San Juan, dasatinib e interferón. Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina se han asociado con el desarrollo de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido cuando son tomados durante la gestación, y también se asocian con un mal pronóstico en los pacientes con HAP establecida¹⁵.

7.1.3 Hipertensión arterial pulmonar asociada con enfermedades del tejido conectivo

La HAP afecta, aproximadamente, entre 3 y 13% de los pacientes con enfermedades del tejido conectivo y es una de las principales causas de muerte.

Las alteraciones histológicas en los vasos pulmonares de la HAP asociada con enfermedades autoinmunes son similares a las que se observan en los casos de HAPI. No obstante, la respuesta terapéutica y el pronóstico son peores cuando coexiste HAP con autoinmunidad²⁰.

La prevalencia de HAP en pacientes con esclerodermia varía ampliamente, debido a los diferentes métodos utilizados para su definición y diagnóstico. Según las distintas series publicadas, ésta se sitúa entre 8 y 12%²⁰.

En personas que sufren de esclerodermia, se han descrito determinados factores de riesgo que podrían favorecer el desarrollo de HAP (Tabla 4).

Actualmente, se recomienda que los pacientes que sufren de esclerodermia, tanto en la forma limitada como en la difusa, se sometan a controles clínicos cada 6 ó 12 meses, mediante pruebas funcionales respiratorias y ecografía cardíaca, con el fin de diagnosticar la HAP en etapas tempranas²¹.

Tabla 4. Factores de riesgo para el desarrollo de hipertensión pulmonar en esclerodermia²¹.

Enfermedad de larga data (> 5 años)
Forma clínica limitada
DLCO <60% de lo esperado
% de CVF / % DLCO > 1.6
Diagnóstico de la enfermedad en edad tardía (> 60 años)
Fenómeno de Raynaud grave y curso clínico prolongado
Pérdida capilar en la capilaroscopia
Anticuerpos anticentrómeros, anti-U3-RNP, anti-B23 y/o anti-U1-RNP
ANAS con patrón antinucleolar
Ausencia de anticuerpo anti-Scl 70
Valores elevados de N-TproBNP

DLCO: capacidad de difusión del monóxido de carbono;
CVF: capacidad vital forzada; RNP: proteína ribonuclear;
N-TproBNP: propéptido N-terminal del péptido natriurético tipo B.

La prevalencia de HAP en el lupus eritematoso sistémico (LES) oscila entre 0,5 y 14%. La HAP asociada con LES podría explicarse por el daño endotelial secundario a la autoinmunidad, al igual que en esclerodermia. Su pronóstico es mejor comparado con el de la HAP secundaria a esclerodermia²².

La HAP secundaria a enfermedad del tejido conectivo es una de las principales causas de morbimortalidad en este grupo poblacional. Se estima una prevalencia cercana a 50%. Las causas son: enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad tromboembólica, o vasculopatía primaria aislada²³.

La HAP secundaria a artritis reumatoidea es una complicación muy rara. La prevalencia, según las series, es de 3 a 6%, con predominio de los casos secundarios a enfermedad intersticial pulmonar²².

7.1.4 Hipertensión arterial pulmonar asociada con infección por VIH (HAPVIH)

La asociación de hipertensión arterial pulmonar con infección por VIH no es despreciable; se conocen datos del Registro Nacional Francés que reportan 6,2% del total de los casos de hipertensión pulmonar. Al parecer no hay correlación con el estadio de la infección por VIH, el grado de inmunodeficiencia, el recuento de linfocitos CD4 o la carga viral²⁷.

Los hallazgos histológicos en la circulación pulmonar en los pacientes con HAPVIH, son similares a los observados en la HAPI. El mecanismo subyacente no está del todo claro, pero no parece ser inducido directamente por VIH, ya que no se ha conseguido identificar partículas virales en el endotelio vascular. Tampoco se ha encontrado relación con el uso de medicamentos antirretrovirales indicados para el manejo de la infección por VIH²⁸.

Aunque la presentación clínica de la HAPVIH es similar a la de los pacientes con otras formas de hipertensión pulmonar, el intervalo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico es significativamente menor. Se ha descrito un tiempo promedio de 6 meses frente a los 2,5 años de otras formas de

hipertensión pulmonar; esto probablemente sea debido a la mayor vigilancia médica de los pacientes una vez que se diagnostica la infección por VIH²⁷.

Para realizar el diagnóstico se requiere una aproximación que incluye 4 fases: sospecha, detección, exclusión de otras causas y evaluación hemodinámica (Figura 2)²⁹.

El tratamiento no difiere del manejo de los demás pacientes con hipertensión pulmonar; este incluye las medidas generales en lo que hace referencia a oxigenoterapia, diuréticos y la administración de antagonistas del calcio y digoxina. El uso de tratamiento anticoagulante debe individualizarse debido al mayor riesgo de sangrado, principalmente en los pacientes con enfermedad hepática asociada, y por las posibles interacciones farmacológicas.

Los prostanoides, antagonistas de los receptores de la endotelina-1 e inhibidores de la fosfodiesterasa-5, de forma aislada o de forma

combinada, constituyen las principales opciones terapéuticas. Aunque existe el riesgo de interacción de los anteriores fármacos con los medicamentos antirretrovirales, además del riesgo de toxicidad hepática, en la práctica diaria esto es infrecuente³⁰.

7.1.5 Hipertensión arterial pulmonar asociada con hipertensión portal (HAPP)

La HAPP es una forma de HAP asociada con hipertensión portal, y ocasionalmente se presenta junto con enfermedad hepática avanzada y en ausencia de otras causas de HAP. Afecta entre 2 y 5% de los pacientes con HAP y es más frecuente en pacientes que requieren trasplante hepático. Tiene pronóstico clínico pobre, y disminuye la supervivencia del trasplante hepático⁷.

La Sociedad Europea de Cardiología y Neumología²⁴ ha recopilado los criterios diagnósticos para la HAPP, aunque su interpretación clínica puede ser compleja (Tabla 5).

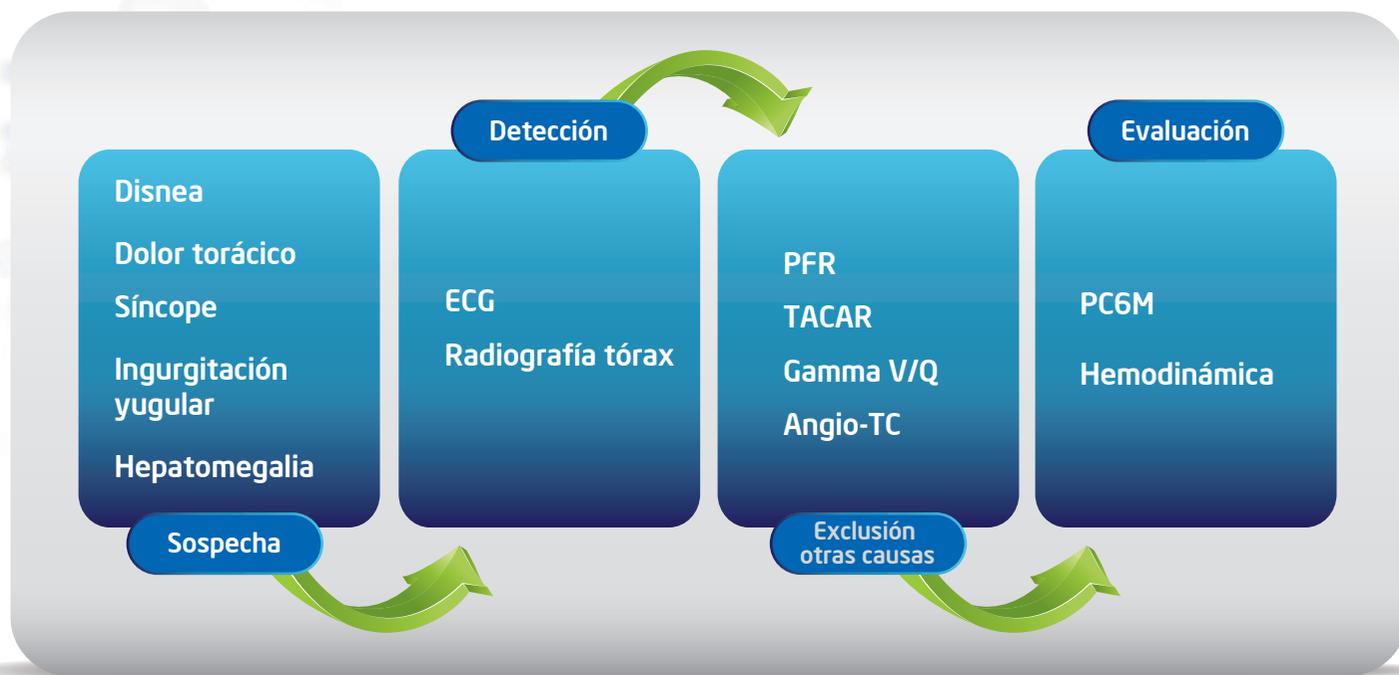


Figura 2. Fases diagnósticas de hipertensión arterial pulmonar asociada con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HAPVIH). PFR: pruebas funcionales respiratorias; TACAR: tomografía computarizada de alta resolución; PC6M: prueba de caminata de 6 min¹.

Tabla 5. Criterios diagnósticos de HAP asociada con hipertensión portal⁷

Hipertensión portal con o sin enfermedad hepática crónica
Presión arterial pulmonar media ≥ 25 mmHg
Presión capilar pulmonar ≤ 15 mmHg
Resistencias vasculares pulmonares > 240 din/s/cm ⁵ (3 U Wood)

La fisiopatología exacta de la HAP no se conoce. Se cree que las sustancias humorales vasoactivas como la endotelina-1, el péptido intestinal vasoactivo, la serotonina, el tromboxano A₂, la interleuquina-1, el glucagón y la secretina, que habitualmente son metabolizadas en el hígado, alcanzan la circulación pulmonar a través de cortocircuitos portosistémicos generando efectos negativos. También se cree que existe predisposición genética mediada por defecto en la función del receptor tipo 2 de la proteína morfogenética ósea (BMP2)²⁵.

La terapéutica general de la HAP se enfoca en el manejo de la hepatopatía de base. El manejo específico de la HAP proviene de datos extrapolados de estudios de HAPI. La supervivencia del trasplante está directamente relacionada con la gravedad de la HAP pretrasplante²⁶.

7.1.6 Hipertensión arterial pulmonar asociada con cardiopatía congénita (HAPCC)

Las cardiopatías congénitas ocurren entre un 0,6 y un 1% de los recién nacidos vivos. Se ha señalado que hasta la cuarta parte de estos pacientes desarrollará HAP si no son intervenidos de forma temprana³¹.

La HAPCC puede producirse básicamente por dos motivos⁷:

- Hipertensión pulmonar por aumento de flujo sanguíneo.
- Aumento de la resistencia vascular pulmonar, que a su vez es debida a:
 - ✓ Estasis sanguínea y obstrucción luminal de las venas pulmonares.
 - ✓ Obstrucción progresiva de las arterias y arteriolas pulmonares.
 - ✓ Pérdida de equilibrio entre los mecanismos vasoconstrictores y vasodilatadores.

Se han reconocido cuatro fenotipos de HAPCC que difieren en el manejo y en las respuestas al tratamiento (Tabla 6).

El primer grupo está conformado por los pacientes con síndrome de Eisenmenger, en los cuales se obtiene un efecto beneficioso con el uso de las terapias emergentes.

Tabla 6. Clasificación clínica de los cortocircuitos sistémico-pulmonares asociados con HAP³³.

Síndrome de Eisenmenger	Incluye todos los cortocircuitos sistémico-pulmonares debido a grandes defectos que conducen a grandes aumentos de la RVP y resultan en un cortocircuito inverso (pulmonar-sistémico) o bidireccional. Se observan cianosis, eritrocitosis y afección de múltiples órganos
HAP asociada con cortocircuitos sistémico-pulmonares	En pacientes con defectos septales de moderados a graves, el aumento de la RVP es leve-moderado, el cortocircuito sistémico-pulmonar sigue siendo muy prevalente y no hay cianosis en reposo
HAP con pequeños defectos septales	Defectos pequeños (suelen ser en los septos ventricular y auricular, respectivamente, < 1 cm y < 2 cm de diámetro efectivo determinados por ecografía); imagen clínica similar a la HAPI
HAP tras cirugía cardíaca correctora	El defecto cardíaco congénito se ha corregido, pero la HAP persiste inmediatamente tras la cirugía o recurre varios meses o años después, en ausencia de lesiones residuales en el postoperatorio inmediato

El segundo grupo engloba a los pacientes con una hipertensión pulmonar asociada con cortocircuitos sistémico-pulmonares, en las fases más tempranas de la enfermedad. Estos pacientes, con un estado previo al síndrome de Eisenmenger, presentan un aumento leve o moderado de la RVP. A diferencia de los pacientes con síndrome de Eisenmenger, a menudo no se incluyen en los estudios y su tratamiento resulta, por lo tanto, difícil³². El tercer grupo lo componen los pacientes con un cortocircuito cardiaco pequeño que posiblemente no sea la causa de la HAP. Son similares a los pacientes con HAPI.

El último grupo lo conforman los pacientes con una HAP persistente tras una corrección quirúrgica satisfactoria del defecto cardiaco congénito. Su pronóstico muy negativo resalta la necesidad de unos criterios quirúrgicos más exactos.

También se ha descrito una clasificación de los cortocircuitos sistémico-pulmonares congénitos asociados con HAP que busca mejorar la descripción del tipo de comunicación cardiaca (Tabla 7).

El tratamiento apropiado de estos pacientes requiere de expertos en ambos campos: HAP y cardiopatías congénitas.

7.1.7 Hipertensión arterial pulmonar asociada con esquistosomiasis

La HAP secundaria a infección por esquistosomiasis puede generarse en casos de afectación hepatoesplénica debido a la infección crónica por *S. mansoni*, *S. japonicum*, o *S. haematobium*³⁷. Se ha descrito una prevalencia de HAP de 4,6% en los pacientes infectados por *S. mansoni* con enfermedad hepatoesplénica³⁸. Por tanto, la esquistosomiasis puede representar la causa más frecuente de HAP en todo el mundo. El desarrollo de la hipertensión portal presinusoidal puede conducir al desarrollo de vasos colaterales portosistémicos, favoreciendo la embolización de huevos de esquistosoma a la circulación pulmonar. Los huevos pueden alojarse en las arteriolas pulmonares (diámetro de 50 a 100 micrómetros) y producir una endarteritis pulmonar granulomatosa, con el posterior desarrollo de la hipertensión pulmonar y *cor pulmonale*³⁹. La progresión de la enfermedad puede estar asociada

con cardiomegalia y dilatación de la vasculatura pulmonar. Estas manifestaciones representan la etapa terminal de la enfermedad y generalmente son irreversibles.

7.2 Grupo 2: Hipertensión pulmonar debida a cardiopatía izquierda (HPCI)

La HPCI se caracteriza por presiones altas en la aurícula izquierda y en el lecho pulmonar (presión arterial media > 14 mmHg). Se incluye en este grupo la hipertensión pulmonar debida a disfunción ventricular sistólica o diastólica, la enfermedad valvular, la obstrucción del tracto de entrada/salida, y las miocardiopatías congénitas¹⁵. Las causas comunes de hipertensión auricular izquierda incluyen disfunción ventricular sistólica o diastólica y la enfermedad de la válvula aórtica o mitral. Otras causas menos comunes incluyen la miocardiopatía restrictiva, pericarditis constrictiva, mixoma auricular izquierdo, obstrucción congénita o adquirida del tracto de entrada o salida y las miocardiopatías congénitas.

Los mecanismos causales del aumento en la presión arterial pulmonar (PAP) son múltiples e incluyen la transmisión pasiva retrógrada del aumento de la presión (hipertensión pulmonar precapilar pasiva). En estos casos, el gradiente de presión transpulmonar y la RVP se encuentran dentro de los valores normales. El aumento en la RVP se debe a un incremento en el tono vasomotor de las arterias pulmonares y/o al remodelado obstructivo estructural fijo de los vasos de resistencia de la arteria pulmonar. El primer componente de la hipertensión pulmonar es reversible con pruebas farmacológicas agudas, mientras que el último, caracterizado por la hipertrofia medial y la proliferación de la íntima de la arteriola pulmonar, no responde a la vasodilatación aguda⁴⁰.

En la actualidad no existe ninguna terapia específica para la HPCI. Por lo tanto, el manejo de la HPCI debería dirigirse hacia el tratamiento óptimo de la enfermedad subyacente.

7.3 Grupo 3: Hipertensión pulmonar asociada con enfermedades pulmonares y/o hipoxemia (HPEP)

Tabla 7. Clasificación fisiopatológica de los cortocircuitos sistémico-pulmonares asociados con HAP³³.

1. Tipo
1.1. Cortocircuito pretricuspídeo simple
1.1.1. DSA
1.1.1.1. Ostium secundum
1.1.1.2. Seno venoso
1.1.1.3. Ostium primun
1.1.2. Retorno venoso pulmonar total o parcialmente libre de obstrucción
1.2. Cortocircuito postricuspídeo simple
1.2.1. DSV
1.2.2. Ductus arteriosus permeable
1.3. Cortocircuitos combinados (se describe la combinación y se define el defecto predominante)
1.4. Defectos cardiacos congénitos complejos
1.4.1. Defectos septales auriculoventriculares
1.4.1.1. Parciales (ostium primun)
1.4.1.2. Completos
1.4.2. Truncus arteriosus
1.4.3. Fisiología de ventrículo único con flujo libre de sangre pulmonar
1.4.4. Transposición de grandes arterias con DSV (sin estenosis pulmonar) y/o ductus arteriosus permeable
1.4.5. Otros
2. Tamaño (se especifica el de cada defecto si hay más de un defecto cardiaco congénito)
2.1. Hemodinámico
2.1.1. Restrictivo (gradiente de presión a través del defecto)
2.1.2. No restrictivo
2.2. Anatómico
2.2.1. Pequeño-mediano (DSA ≤ 2 cm y DSV ≤ 1 cm)
2.2.2. Grande (DSA > 2 cm y DSV > 1 cm)
3. Dirección del cortocircuito
3.1. Predominantemente sistémico-pulmonar
3.2. Predominantemente pulmonar-sistémico
3.3. Bidireccional
4. Anomalías extracardiacas asociadas
5. Estado de reparación
5.1. No operado
5.2. Paliado (se especifica el tipo de intervención y edad en el momento de la cirugía)
5.3. Reparado (se especifica el tipo de intervención y edad en el momento de la cirugía)

DSA: defecto del septo auricular; DSV: defecto del septo ventricular.

La HPEP incluye la hipertensión pulmonar debida a enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar idiopática (FPI), trastornos respiratorios del sueño, trastornos de hipoventilación alveolar,

y otras condiciones asociadas con hipoxemia. Los pacientes con FPI son particularmente propensos a desarrollar HPEP⁴¹. La enfermedad pulmonar subyacente en este grupo es generalmente grave.

La prevalencia de hipertensión pulmonar asociada con EPOC se estima alrededor de 50% o incluso en un porcentaje mayor en los pacientes con enfermedad avanzada. En la FPI la prevalencia de hipertensión pulmonar oscila entre 32 y 46%⁴². La hipertensión pulmonar es más frecuente en los pacientes con peor función pulmonar, aunque otros factores, como la edad, la duración de la enfermedad, la necesidad de oxigenoterapia y la disminución de la tolerancia al esfuerzo, también se asocian a la presencia de hipertensión pulmonar asociado con FPI. La combinación de FPI y enfisema se asocia a una mayor prevalencia de hipertensión pulmonar⁴¹.

Los mecanismos fisiopatológicos implicados en este proceso son múltiples e incluyen la vasoconstricción hipóxica, la tensión mecánica de los pulmones hiperinsuflados, la pérdida de capilares, la inflamación y los efectos tóxicos del humo del tabaco. Asimismo, existen datos que respaldan un desequilibrio vasoconstrictor-vasodilatador causado por el endotelio¹⁸.

En la actualidad no hay ninguna terapia específica para esta enfermedad. El oxígeno suplementario prolongado reduce parcialmente la evolución de la HPEP. Sin embargo, la PAP casi nunca retorna a sus valores normales con este tratamiento y las anomalías estructurales de los vasos pulmonares permanecen inalteradas⁴³. La experiencia publicada con terapia específica de fármacos para la HPEP es escasa y consiste en la valoración de los efectos agudos⁴⁴ y en pequeñas series de estudios no controlados⁴⁵.

7.4 Grupo 4: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTC)

La HPTC se genera por oclusión tromboembólica crónica proximal o distal de la vasculatura pulmonar. El interés en esta entidad y su correcto diagnóstico radica en que es una de las clases de hipertensión pulmonar susceptible de curación.

El proceso fisiopatológico más importante en la HPTC es la falta de resolución de masas embólicas agudas que más adelante experimentan la fibrosis y acaban produciendo una obstrucción mecánica

de las arterias pulmonares. El tromboembolismo pulmonar o trombosis *in situ* puede iniciarse o verse agravado por anomalías en la cascada de coagulación y alteraciones funcionales de las células endoteliales o las plaquetas⁴⁶.

La HPTC es una entidad probablemente subdiagnosticada, debido a que en más de 40% de los casos no se identifica el historial de enfermedad tromboembólica y, con frecuencia, existe una fase asintomática entre el evento trombótico y la presencia de los síntomas clínicos de hipertensión pulmonar⁴¹.

El examen de elección para el diagnóstico de esta entidad es la gammagrafía ventilación/perfusión (V/Q). Los pacientes con HPTC suelen presentar varios defectos segmentarios de ventilación/perfusión, mientras que los pacientes con HAP, por lo general, tienen una perfusión normal⁴⁷.

Por lo tanto, resulta especialmente importante el papel que juegan las pruebas de imagen (Figura 3) en el diagnóstico y en la planificación de las posibles opciones terapéuticas.

La endarterectomía pulmonar permite la retirada del material trombótico, restaurando la permeabilidad vascular y normalizando la situación hemodinámica pulmonar. La anticoagulación permanente o colocación de un filtro de vena cava está indicada para la prevención de una recidiva tromboembólica en todos los casos.

7.5 Grupo 5: Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales no claros

La hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales no claros incluye los pacientes con hipertensión pulmonar causada por anemia hemolítica crónica (por ejemplo, enfermedad de células falciformes, beta-talasemia o esferocitosis), trastornos mieloproliferativos, trastornos sistémicos (por ejemplo, sarcoidosis), trastornos metabólicos (por ejemplo, la enfermedad por almacenamiento de glucógeno), enfermedad renal crónica, o por causas diversas. La hipertensión pulmonar es una manifestación poco común de estos trastornos. Entre ellos, la anemia de células falciformes es el mejor estudiado.

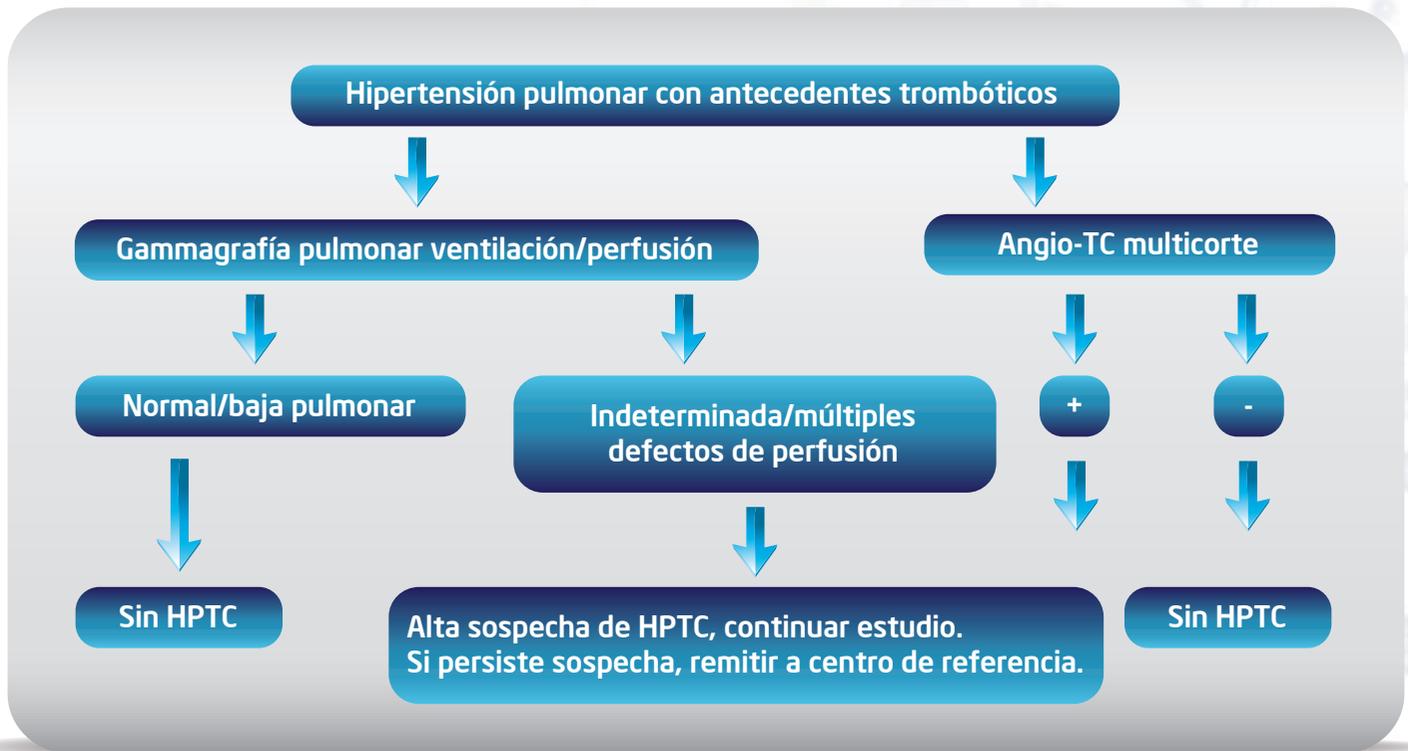


Figura 3. Diagnóstico de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. HPTC: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica⁴⁷.

Con respecto a la HAP asociada con anemia hemolítica, se ha estimado una prevalencia entre 10 y 30% para la drepanocitosis³⁴ y de 10 a 75% para la talasemia³⁵. Su fisiopatología se relaciona con la disminución del óxido nítrico secundaria a la hemólisis crónica³⁶. También se describen factores que contribuyen, tales como trombosis recurrente, asplenia, hipoxemia crónica e hipertensión pulmonar venosa³⁵.

Los síndromes mieloproliferativos conllevan un estado protrombótico, en el contexto del cual pueden aparecer trombosis en territorios de la circulación pulmonar y portal, pudiendo conducir a hipertensión pulmonar por trombosis pulmonar in situ, tromboembolia o hipertensión portal.

En la sarcoidosis y en la fibrosis pulmonar se han identificado otros factores que pueden contribuir al desarrollo de hipertensión pulmonar. Los mecanismos incluyen la compresión vascular del lecho vascular pulmonar por adenopatías y la infiltración y destrucción vascular por granulomas, de

predominio venoso, que puede funcionar de forma similar a la enfermedad venooclusiva pulmonar. Si hay afectación hepática por la sarcoidosis, puede sumarse la hipertensión portal a los mecanismos desencadenantes de hipertensión pulmonar⁴⁸.

Aunque se han descrito casos de hipertensión pulmonar asociada con enfermedad por depósito de glucógeno, el mecanismo es poco claro; se ha relacionado con shunts portocavos, disfunción endotelial secundaria a los cambios metabólicos propios de la enfermedad y a trombosis, entre otros⁴⁹.

8. Factores de riesgo para desarrollar hipertensión pulmonar

Los factores de riesgo para desarrollar hipertensión pulmonar se categorizan de acuerdo con la fuerza de su asociación y su probable papel causal, como: definitivos o establecidos, muy probables, posibles, e improbables (Tabla 8).

Tabla 8. Factores de riesgo y condiciones asociadas con hipertensión pulmonar³³.

Factores de riesgo	
Establecidos	Aminorex Fenfluramina Dexfenfluramina Aceite de colza tóxico
Muy probables	Anfetaminas L-triptófano Metanfetaminas
Posibles	Cocaína Fenilpropanolamina Agentes quimioterapéuticos Inhibidores de recaptación de serotonina
Improbables	Antidepresivos Anticonceptivos orales Tratamiento estrogénico Tabaco
Condiciones médicas y demográficas	
Establecidos	Sexo
Posibles	Embarazo Hipertensión sistémica
Improbables	Obesidad
Enfermedades	
Establecidos	Infección por VIH
Muy probables	Hipertensión portal/enfermedad hepática Enfermedades del colágeno Cortocircuitos congénitos izquierda-derecha
Probables	Enfermedades de la tiroides

9. Fisiopatología de la hipertensión pulmonar

El aumento crónico del flujo y de la presión venosa pulmonar sí puede aumentar la RVP. Inicialmente, se consideraba que la vasoconstricción era el principal mecanismo desencadenante de la enfermedad, pero en la actualidad se atribuye el protagonismo al daño endotelial que genera el desequilibrio del tono vascular que conlleva a la vasoconstricción, el incremento de la proliferación muscular, la hipertrofia, el remodelado vascular y los fenómenos de trombosis *in situ* (Figura 4)¹⁸.

La RVP, el flujo y la presión venosa pulmonar pueden ser alterados por diversas condiciones médicas.

- El aumento de la RVP puede deberse a:
 - Condiciones médicas asociadas con la vasculopatía oclusiva de las arterias pequeñas y arteriolas pulmonares, tales como enfermedades del tejido conectivo, infección por VIH y cardiopatía congénita.
 - Condiciones que disminuyen el área del lecho vascular pulmonar, tales como tromboembolismo pulmonar y enfermedad pulmonar intersticial.
 - Condiciones que inducen vasoconstricción hipóxica, tales como síndromes de hipoventilación y enfermedad del parénquima pulmonar.
- El aumento del flujo a través de la vasculatura pulmonar puede deberse a:
 - Defectos congénitos del corazón con cortocircuito de izquierda a derecha (por ejemplo, defectos del tabique auricular, defectos septales ventriculares, persistencia del conducto arterioso).
 - Cirrosis hepática.
- El aumento de la presión venosa pulmonar puede ser debido a:
 - Enfermedad de la válvula mitral.
 - Disfunción sistólica o diastólica del ventrículo izquierdo.
 - Pericarditis constrictiva.
 - Miocardiopatía restrictiva u obstrucción venosa pulmonar (por ejemplo, enfermedad venooclusiva pulmonar).

Independientemente de la causa de la hipertensión pulmonar, una secuencia predecible de eventos se produce hasta llegar a la hipertrofia del ventrículo derecho en respuesta al aumento de presión. Si es bastante grave, éste se dilata y el gasto cardiaco disminuye. Por un tiempo, los pacientes pueden tener síntomas graves, incluyendo síntomas en

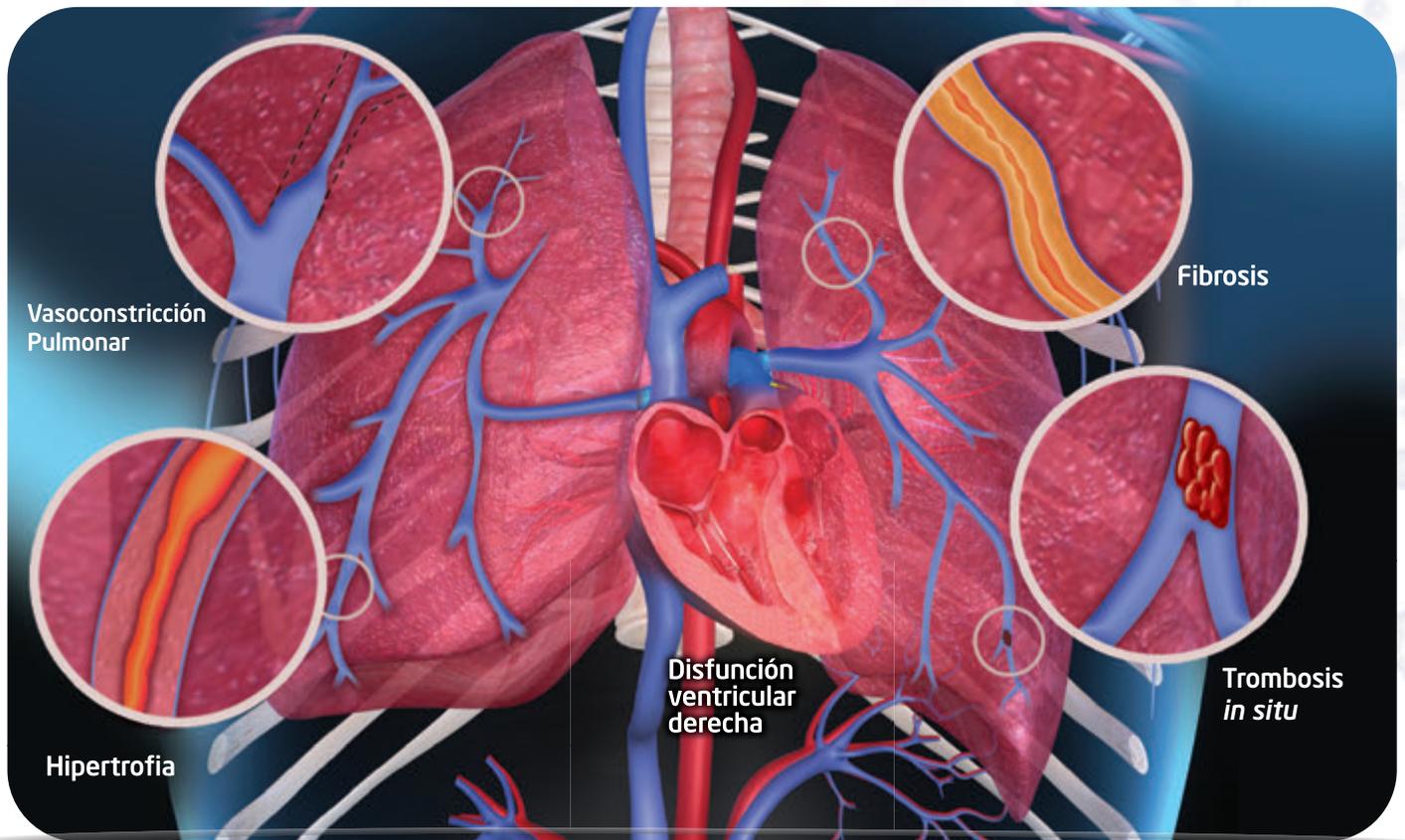


Figura 4. Principales factores fisiopatológicos en la hipertensión pulmonar.

Adaptado de *Diverse Pathophysiology of Pulmonary Arterial Hypertension*. Adaptación de Sara Jarret, MFA, CMI.

reposo. Las excepciones son aquellos pacientes con un defecto cardíaco congénito y síndrome de Eisenmenger⁵⁰.

Sin embargo, hay algunos procesos patológicos que caracterizan cada uno de los cinco grupos clínicos de hipertensión pulmonar como se puede ver a continuación.

9.1 Grupo 1: Hipertensión arterial pulmonar (HAP)

Se caracteriza por el aumento progresivo de la RVP que lleva a insuficiencia cardíaca y muerte prematura por falla del ventrículo derecho.

La disminución de la contractilidad del músculo cardíaco parece ser uno de los procesos principales en la progresión de la insuficiencia cardíaca en el ventrículo derecho con sobrecarga crónica. Se han

demostrado alteraciones de las vías adrenérgicas en las células miocárdicas, que conducen a la reducción de la contractilidad.

Las alteraciones hemodinámicas y el pronóstico de los pacientes con HAP están relacionados con las complejas interacciones fisiopatológicas existentes entre la rapidez de progresión (o regresión) de las alteraciones obstructivas de la microcirculación pulmonar y la respuesta del ventrículo con sobrecarga, que puede estar influida también por factores genéticos⁵¹.

9.2 Grupo 2: Hipertensión pulmonar debida a cardiopatía izquierda (HPCI)

El remodelado arterial pulmonar se produce como consecuencia de una transmisión retrógrada del aumento de la presión auricular izquierda,

que pone en peligro la integridad estructural y las propiedades funcionales de estos vasos. El aumento en la RVP se debe a un incremento en el tono de las arterias pulmonares y/o al remodelado que causa obstrucción de los pequeños vasos sanguíneos y de la misma arteria pulmonar⁵².

9.3 Grupo 3: Hipertensión pulmonar asociada con enfermedades pulmonares y/o hipoxemia (HPEP)

Los mecanismos fisiopatológicos implicados en este proceso son múltiples e incluyen la vasoconstricción por hipoxia, el aumento de tensión mecánica de los pulmones hiperinsuflados, la pérdida de los pequeños vasos sanguíneos (capilares), la inflamación y los efectos tóxicos del humo del tabaco⁵³.

9.4 Grupo 4: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTC)

El proceso fisiopatológico más importante en HPTC es la falta de resolución de masas embólicas agudas, que más adelante experimentan la fibrosis y acaban generando una obstrucción mecánica de las arterias pulmonares⁵⁴.

9.5 Grupo 5: Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales no claros

En este grupo la fisiopatología es poco clara o es multifactorial.

9.6 Aspectos genéticos

9.6.1 Grupo 1: Hipertensión arterial pulmonar (HAP)

El factor genético es el de mayor relevancia en el desarrollo de HAP⁵⁶. Cuando la HAP se manifiesta en un grupo familiar, se pueden encontrar mutaciones en la línea germinal del receptor de proteínas morfogenéticas óseas tipo 2, denominado BMPR2, en al menos 70% de los casos⁵⁵. En la población

sin relación de consanguinidad se detectan estas mutaciones en 11 a 40% de los casos.

En los pacientes con HAP y telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH), la HAP se ha relacionado con mutaciones del gen ALK1⁵⁷.

9.6.2 Grupo 2: Hipertensión pulmonar debida a cardiopatía izquierda (HPCI)

En este grupo no se han identificado conexiones genéticas específicas⁴⁰.

9.6.3 Grupo 3: Hipertensión pulmonar asociada con enfermedades pulmonares y/o hipoxemia (HPEP)

Alteraciones genéticas del gen de la serotonina parecen determinar la gravedad de la hipertensión pulmonar en pacientes hipoxémicos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)⁵⁸.

9.6.4 Grupo 4: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTC)

No se han relacionado mutaciones genéticas específicas con el desarrollo de este grupo de hipertensión pulmonar⁵⁹.

9.6.5 Grupo 5: Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales no claros

La variabilidad de este grupo impide una descripción adecuada de la genética, la epidemiología y los factores de riesgo.

9.7 Aspectos histopatológicos

La hipertensión pulmonar se caracteriza por la hipertrofia e hiperplasia de la túnica media de las arterias pulmonares, fibrosis de la íntima, proliferación de la adventicia y trombos *in situ* de las pequeñas arterias y arteriolas pulmonares (Figura 5).

También es posible observar vasculitis de las venas pulmonares⁶⁰. La hipertrofia e hiperplasia de las

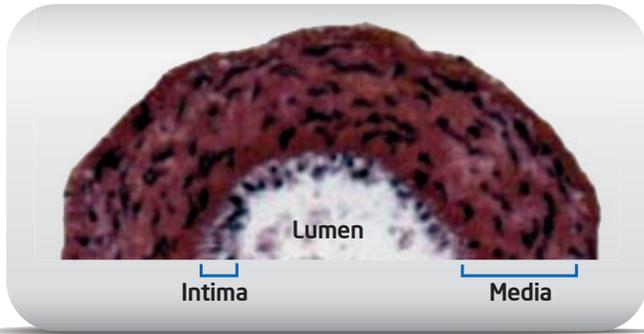


Figura 5. Las arteriolas pulmonares en un paciente que sufre hipertensión pulmonar muestran hipertrofia medial e hiperplasia de la íntima, lo que lleva a la obstrucción parcial de la luz.

células musculares de las arterias preceden a las alteraciones vasculares subsecuentes⁶¹.

El grado de hipertrofia es proporcional a los valores fisiológicos. El promedio del engrosamiento de la túnica media en la hipertensión pulmonar leve puede ser de 7 a 10%, en la hipertrofia moderada puede ser de 10 a 15% y en la hipertrofia severa es más de 15%⁶³.

10. Clínica de la hipertensión pulmonar

Los síntomas y los signos derivados de esta situación se relacionan tanto con el grado de hipertensión pulmonar como con su repercusión sobre el ventrículo derecho (VD), y están determinados por la enfermedad subyacente.

La vasculatura pulmonar tiene gran capacidad de adaptación, razón por la cual la enfermedad puede tener un periodo asintomático prolongado (Figura 6). El diagnóstico habitualmente se retarda meses o años; se estima que 20% de los pacientes presentan síntomas durante 2 años antes del diagnóstico definitivo de hipertensión pulmonar⁶⁴.

Este hecho se debe principalmente a la poca especificidad de los signos y síntomas, los cuales son comunes en otras enfermedades cardiacas y respiratorias. En etapas iniciales, los síntomas más frecuentes son la disnea durante la actividad física, la fatiga y las palpitaciones; a medida que la enfermedad avanza la disnea aparece también en reposo y los pacientes pueden presentar angina, síncope, tos, hemoptisis, pérdida de apetito, edema periférico, ascitis e hiporexia. En el momento del diagnóstico, 75% de los pacientes

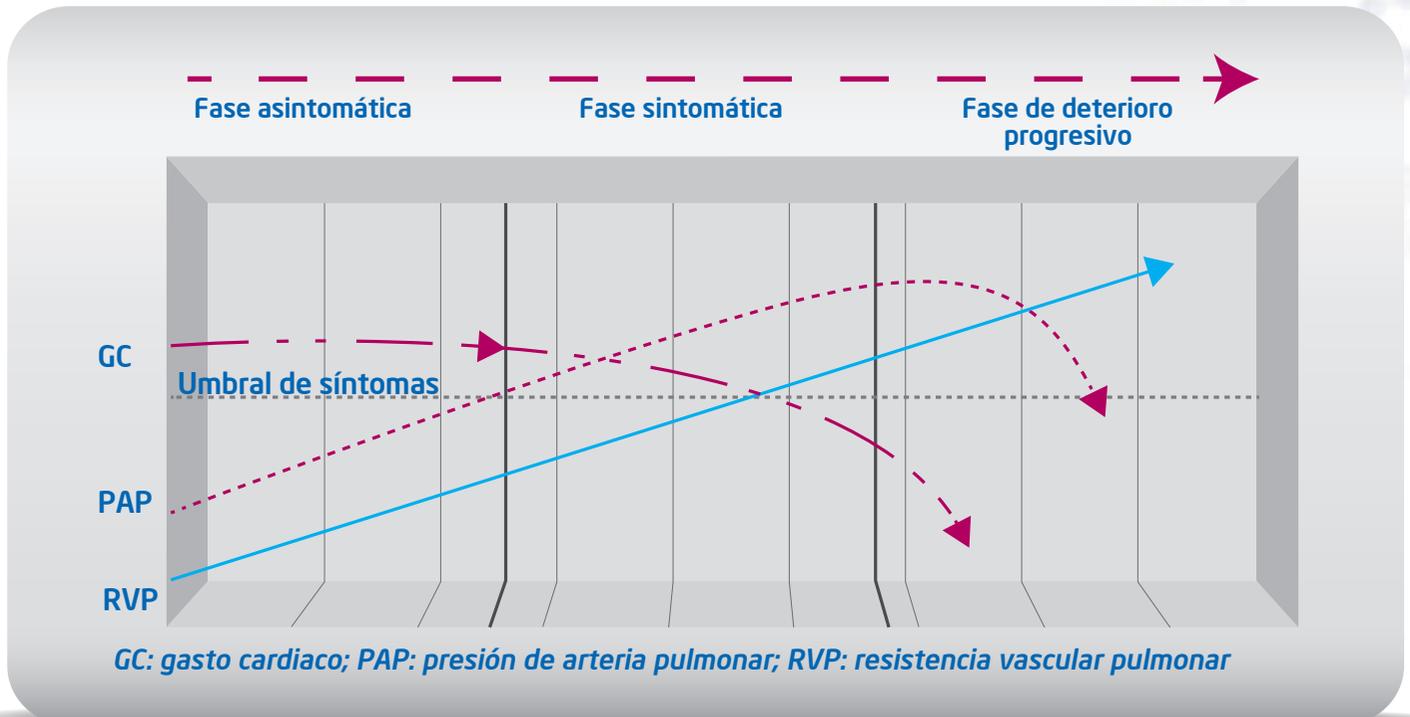


Figura 6. Historia natural de la hipertensión pulmonar⁶⁵.

con hipertensión pulmonar presentan limitaciones importantes para realizar actividades físicas, o dicho de otra forma, se encuentran en clase funcional III.

El dolor torácico puede generarse por isquemia relativa ocasionada por el aumento del grosor de la pared del VD; este engrosamiento disminuye el gasto cardiaco (GC) y la presión intraórtica. El

síncope se relaciona con enfermedad avanzada y se genera por la disminución del volumen sistólico secundario a la incursión del VD en el ventrículo izquierdo (VI), especialmente durante el ejercicio⁶⁶.

Los signos asociados a la hipertensión pulmonar incluyen: palpación de latido cardiaco paraesternal izquierdo o subxifoideo (hipertrofia del VD), onda *a* (baja distensibilidad del VD) y onda *v*

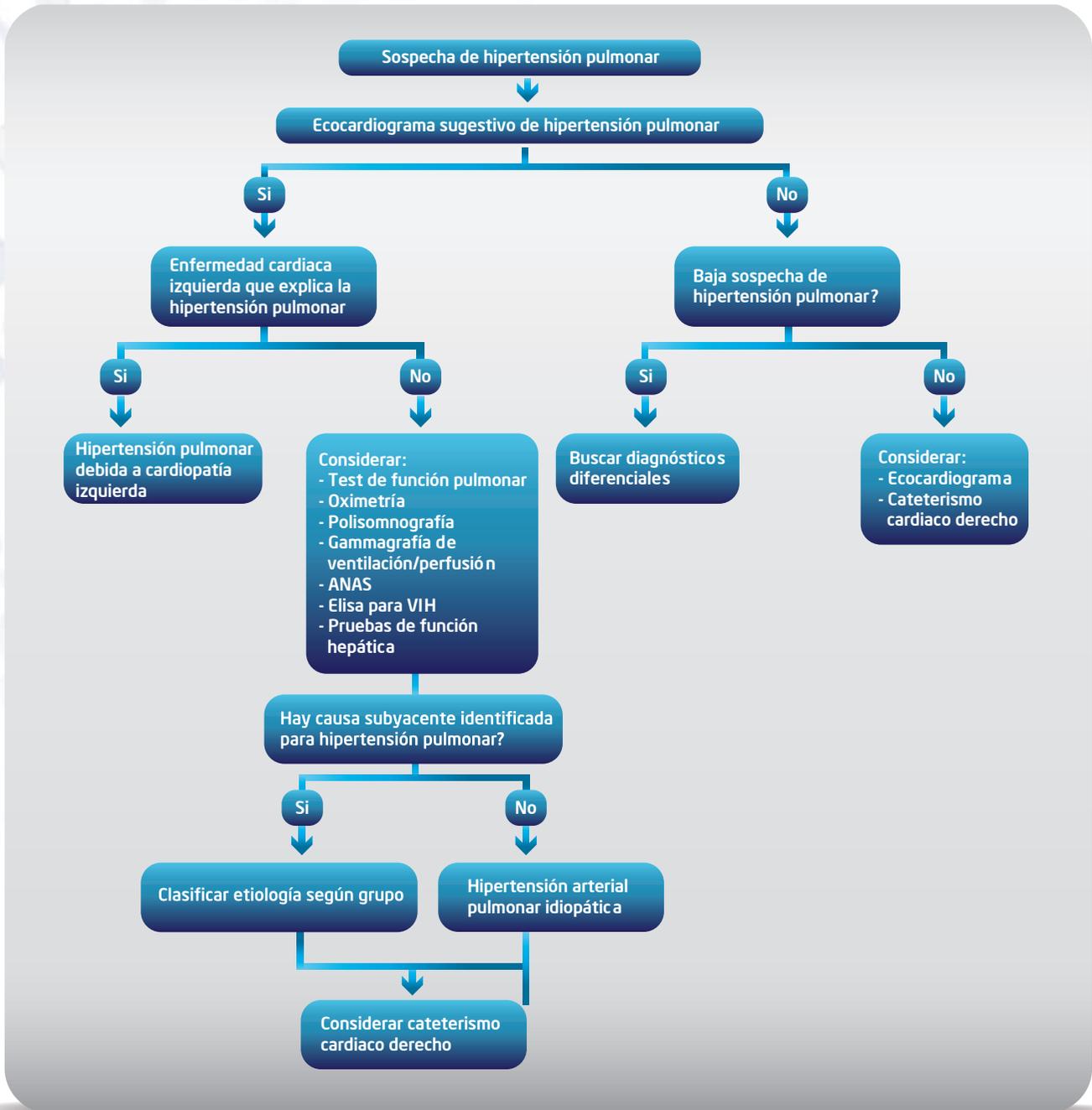


Figura 7. Método de investigación ante la sospecha de hipertensión pulmonar. Adaptado de www.uptodate.com

(regurgitación tricuspídea) prominentes en el yugulograma, refuerzo del componente pulmonar del segundo tono, S4 y S3 derechos, soplo diastólico (reflujo pulmonar) y soplo sistólico (insuficiencia tricuspídea). Los signos propios de disfunción ventricular derecha son: ingurgitación yugular, hepatomegalia, ascitis, edemas de las extremidades inferiores y acropaquias⁶⁵.

10.1 Diagnóstico

La evaluación de un paciente con sospecha de hipertensión pulmonar involucra una serie de pasos que busca confirmar el diagnóstico, determinar el grupo clínico al que pertenece la hipertensión pulmonar, la etiología específica dentro del grupo de la enfermedad, y evaluar el grado de deterioro funcional y hemodinámico. El siguiente algoritmo puede ser útil como punto de partida en caso de sospecha de hipertensión pulmonar (Figura 7).

10.2 Electrocardiograma (EEG)

El electrocardiograma (EEG) puede proporcionar evidencia sugestiva o de apoyo para realizar el diagnóstico de hipertensión pulmonar mediante la demostración de hipertrofia o dilatación de cavidades derechas. La ausencia de estos hallazgos no excluye la presencia de hipertensión pulmonar ni excluye otras alteraciones hemodinámicas graves⁶⁷.

10.3 Radiografía de tórax

En 90% de los pacientes con HAPI la radiografía de tórax es anormal en el momento del diagnóstico. Los hallazgos incluyen dilatación de las arterias pulmonares, con atenuación de los vasos sanguíneos periféricos. Se puede observar crecimiento de las cavidades cardíacas derechas en los casos más avanzados. En general, el grado de severidad de la hipertensión pulmonar no se correlaciona con el grado de anomalías radiográficas (Figura 8)⁶⁸.

10.4 Pruebas de función pulmonar

Las pruebas de función pulmonar y gasometría arterial ayudan a identificar el compromiso de las

vías respiratorias y del parénquima pulmonar a causa de la enfermedad. Por ejemplo, los pacientes con HAP generalmente presentan una capacidad pulmonar disminuida para la difusión del monóxido de carbono y reducción de los volúmenes pulmonares de leve a moderada. También puede detectarse obstrucción de las vías respiratorias como causa de la hipertensión pulmonar de origen hipóxica, donde se evidencia obstrucción irreversible del flujo aéreo con el aumento de los volúmenes residuales y reducción de la capacidad de difusión del monóxido de carbono.

Una disminución en el volumen pulmonar, junto con una disminución en la capacidad de difusión pulmonar, puede ser indicio de un diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial. La gravedad del enfisema y de la enfermedad pulmonar intersticial

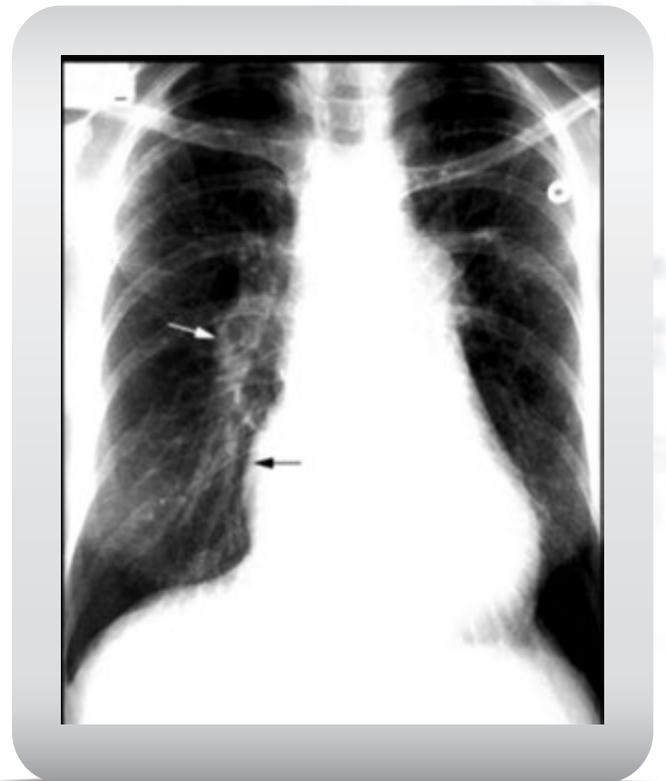


Figura 8. Radiografía de tórax en la hipertensión pulmonar.

En esta radiografía de un hombre de 50 años de edad es evidente la dilatación del tronco de la arteria pulmonar (flecha blanca) y el crecimiento de la silueta cardíaca a expensas de cavidades derechas (flecha negra).

Tomado de www.uptodate.com.

puede diagnosticarse mediante una tomografía computarizada de alta resolución. Si se sospecha clínicamente del síndrome de apnea obstructiva del sueño, la oximetría y polisomnografía lo aclararán.

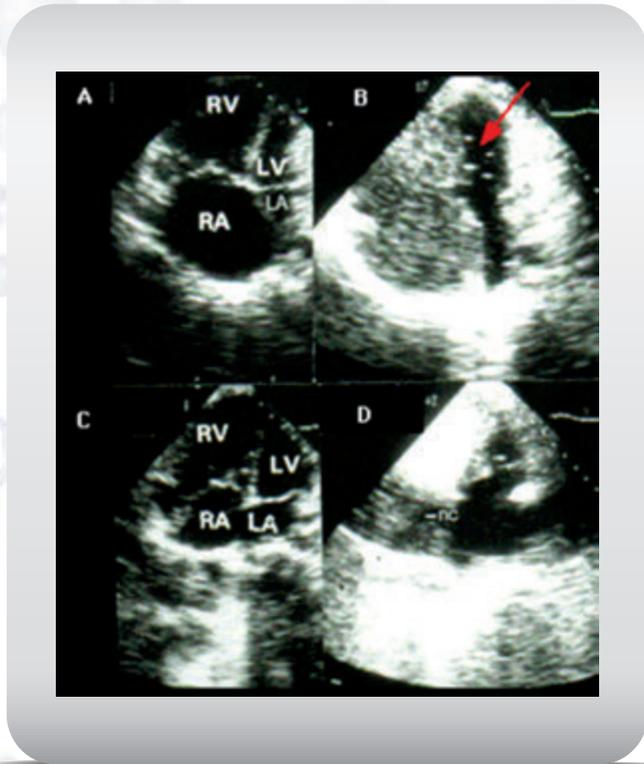


Figura 9. Ecocardiograma apical de 4 cámaras con y sin contraste salino mostrando agrandamiento de las cavidades derechas.

Panel A: Imagen de las cuatro cámaras cardiacas de un paciente con HAPI severa asociada con insuficiencia tricuspídea.

RV: ventrículo derecho (VD); RA: aurícula derecha (AD); LV: ventrículo izquierdo (VI); LA: aurícula izquierda (AI).

Panel B: contraste salino agitado se inyecta por vía intravenosa y aparece en la AD y opacando el VD; cuatro burbujas se ven en la VI (flecha), posiblemente debido a un flujo de derecha a izquierda a través de un foramen oval permeable. Panel C: hallazgos ecocardiográficos similares se pueden observar en pacientes con sobrecarga de volumen, principalmente del ventrículo derecho. Este panel muestra una vista apical de cuatro cámaras de un paciente con una gran desviación de izquierda a derecha, debido a un defecto septal auricular. Panel D: El contraste se inyecta por vía intravenosa y algunas burbujas se ven en el VI; hay un prominente efecto de contraste negativo debido a la sangre opaca de la aurícula⁷⁰.

10.5 Ecocardiografía Doppler

La ecocardiografía Doppler se realiza para estimar la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP), el tamaño del ventrículo derecho (VD), y su función (Figura 9). Además, permite evaluar el tamaño de la aurícula derecha (AD), función ventricular izquierda, y función valvular, y detectar derrame pericárdico o cortocircuitos intracardiacos⁶⁹.

Los pacientes con hipertensión pulmonar pueden tener signos ecocardiográficos de sobrecarga de volumen del VD, incluyendo abultamiento paradójico del tabique hacia el ventrículo izquierdo (VI) durante la sístole y la hipertrofia de la pared libre del VD y trabéculas (Figura 10). En la falla del VD se puede encontrar dilatación e hipocinesia, aplanamiento septal, dilatación de la AD y regurgitación tricuspídea. La regurgitación tricuspídea no se debe a una anomalía intrínseca de la válvula; se trata de una manifestación secundaria de la dilatación del anillo tricuspídeo (es decir, insuficiencia tricuspídea funcional)⁷⁰. Otros hallazgos

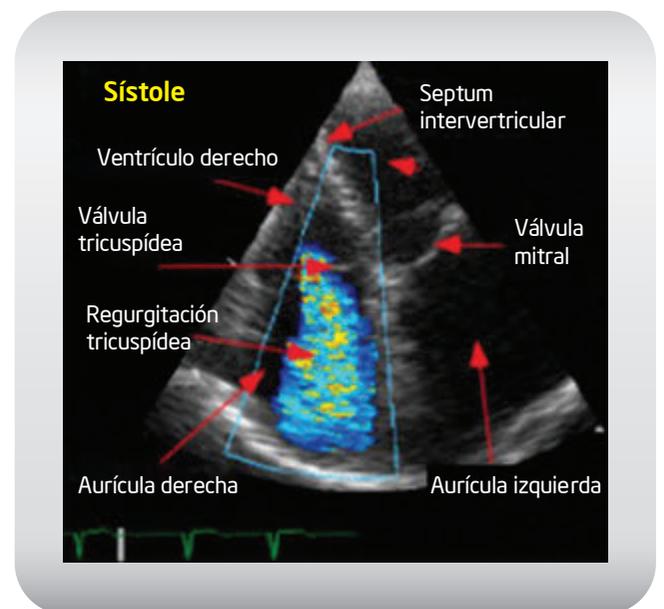


Figura 10. Regurgitación tricuspídea.

La vista de las cuatro cámaras de un ecocardiograma Doppler 2-D con color muestra insuficiencia tricuspídea significativa. Existe agrandamiento de la aurícula izquierda y movilidad limitada de la válvula mitral, lo que sugiere que la regurgitación tricuspídea es el resultado de la hipertensión pulmonar debido a la estenosis mitral⁷⁰.

asociados con la hipertensión pulmonar son la insuficiencia pulmonar y el cierre mesosistólico de la válvula pulmonar (Figura 10)⁷¹.

Con base en un estudio de ecocardiografía Doppler, se puede determinar si la hipertensión pulmonar es improbable, posible o probable (Tabla 9).

La ecocardiografía Doppler puede ser engañosa en la evaluación de pacientes con sospecha de hipertensión pulmonar, sobre todo cuando hay un flujo inadecuado de regurgitación tricuspídea. Esto fue ilustrado por un estudio observacional de 65 pacientes con varios tipos de hipertensión pulmonar⁷².

En este estudio, la PAP estimada por ecocardiografía Doppler fue de al menos 10 mmHg mayor o menor que la obtenida por cateterismo cardiaco derecho en el 48% de los pacientes y, en muchos casos, la diferencia en la PAP determinada por las dos modalidades fue mayor que 10 mmHg. La sobreestimación y subestimación de la PAP se produjeron con una frecuencia similar, aunque la magnitud de la subestimación fue mayor.

Tabla 9. Criterios arbitrarios de la presencia de hipertensión pulmonar basados en la velocidad pico de insuficiencia tricuspídea y estimación de la presión arterial pulmonar en reposo con Doppler continuo⁷.

Hipertensión pulmonar improbable

- Velocidad de IT $\leq 2,8$ m/s, PAP ≤ 36 mmHg sin otros signos ecocardiográficos sugestivos de hipertensión pulmonar.

Hipertensión pulmonar posible

- Velocidad de IT $\leq 2,8$ m/s, PAP ≤ 36 mmHg, pero con otros signos ecocardiográficos sugestivos de hipertensión pulmonar.
- Velocidad de IT entre 2,9 y 3,4 m/s, PAP entre 37 y 50 mmHg con o sin signos ecocardiográficos sugestivos de hipertensión pulmonar.
- Velocidad de IT indeterminada (ausencia de señal), pero con otros signos ecocardiográficos sugestivos de hipertensión pulmonar.

Hipertensión pulmonar probable

- Velocidad de IT $\geq 3,4$ m/s, PAP > 50 mmHg con o sin signos ecocardiográficos sugestivos de hipertensión pulmonar.

IT: insuficiencia tricuspídea.

Una limitación importante del estudio fue que el cateterismo y la ecocardiografía Doppler no se llevaron a cabo de forma simultánea⁷².

La ecocardiografía transtorácica proporciona variables que se correlacionan con la hemodinámica del corazón derecho (principalmente PAP), y siempre se debe realizar en el caso de sospecha de hipertensión pulmonar.

La ecocardiografía transesofágica es de especial interés en pacientes con sospecha de cortocircuito en los que la ecografía transtorácica no haya sido demostrativa.

10.6 Gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión (V/Q)

La gammagrafía pulmonar de V/Q es el examen de elección empleado para descartar HPTC. Un resultado normal excluye la HPTC con una sensibilidad de 97% y una especificidad de 90 a 95%.

Cuando la gammagrafía de V/Q sugiere HPTC, es necesario solicitar la angiografía pulmonar para confirmar el diagnóstico. Es muy importante descartar la variante tromboembólica crónica de la hipertensión pulmonar ya que es una patología potencialmente reversible con cirugía⁷³.

10.7 Tomografía computarizada multicorte con contraste

Una tomografía computarizada multicorte con contraste debe realizarse a los pacientes en los que la gammagrafía de V/Q sea compatible con HPTC.

10.8 Cateterismo cardiaco derecho

El cateterismo cardiaco derecho es imprescindible para confirmar el diagnóstico de hipertensión pulmonar, valorar la gravedad del deterioro hemodinámico y analizar la vaso-reactividad de la circulación pulmonar. Este estudio también es útil para diferenciar la hipertensión pulmonar de otras enfermedades que cursan con cardiopatía izquierda, como la disfunción sistólica, la disfunción diastólica, o la enfermedad cardiaca valvular (hipertensión venosa pulmonar)¹⁵.

Los procedimientos del cateterismo cardiaco derecho tienen bajos índices de morbilidad (1,1%) y mortalidad (0,055%) cuando son practicados por especialistas calificados en centros especializados¹⁸. Las variables registradas son: presión arterial pulmonar (sistólica, diastólica y media), presión en la aurícula derecha, presión de enclavamiento pulmonar (PEP) y presión del ventrículo derecho.

Es necesario ser rigurosos en la determinación de la PEP, debido a que un valor <15 mmHg establece el diagnóstico de HAP. Sin embargo, no hay una estandarización del método para la medición de la PEP, traduciéndose en una amplia variabilidad entre observadores. Algunos grupos realizan la medición al final de la espiración, otros durante una pausa de apnea y otros utilizan directamente la medición automática con programas de computador. La influencia de las presiones intratorácicas en las presiones intracardíacas es próxima a cero al final de la espiración, que es el momento correcto para la medición de la PEP. Además, el catéter debe tener una posición correcta que garantice una buena transmisión de la presión en aurícula izquierda a través del lecho capilar pulmonar. Se recomienda estudiar las ondas a y v ⁷⁴, que deben diferenciarse con claridad, y obtener una oximetría del extremo distal del catéter para confirmar que la posición es correcta (la saturación de O_2 obtenida es similar a la saturación de O_2 de la sangre arterial). En ocasiones es necesario penetrar más distalmente el catéter en el vaso pulmonar para conseguir un buen trazado⁷⁴.

10.9 Test de vaso-reactividad pulmonar

A través del test de vaso-reactividad pulmonar se identifican los pacientes que se benefician de recibir tratamiento con antagonistas de los canales del calcio. Este test debe realizarse con fármacos de acción inmediata, seguros y fáciles de administrar, que generen efectos sistémicos escasos o nulos. Actualmente, el agente más utilizado es el óxido nítrico, aunque hay amplia experiencia con epoprostenol intravenoso y adenosina intravenosa, pero éstos presentan mayor riesgo de generar efectos vasodilatadores sistémicos⁶⁵.

10.10 Química sanguínea e inmunología

Se requieren pruebas de bioquímica, hematología y función tiroidea de rutina en todos los pacientes, así como otra serie de análisis de sangre esenciales. Las pruebas serológicas son importantes para detectar enfermedades del tejido conectivo subyacentes, infección por VIH y hepatitis de origen viral y autoinmune. Hasta 40% de los pacientes con HAPI tienen anticuerpos antinucleares elevados, generalmente en títulos bajos (1:80)⁷⁵. El objetivo es descartar algunas patologías que afectan el tratamiento y pronóstico de la hipertensión pulmonar. La esclerosis sistémica es la enfermedad del tejido conectivo más importante a diagnosticar por su alta prevalencia en la HAP. Hasta 2% de las personas con enfermedad hepática se manifestará con HAP. Es frecuente encontrar enfermedad tiroidea asociada a HAP y siempre se debe considerar, especialmente si se producen cambios bruscos en la evolución clínica⁷⁶.

11. Pronóstico general

La presencia de hipertensión pulmonar suele empeorar el pronóstico de las enfermedades concomitantes. Por ejemplo, a pesar de las terapias emergentes, no se ha logrado disminuir significativamente la mortalidad en los casos de HAPI, HAP hereditaria o HAP asociada con anorexígenos²⁸. Por esta razón debe considerarse una enfermedad severa que amerita diagnóstico precoz y tratamiento temprano. La determinación del tratamiento y seguimiento del paciente debe basarse en la presencia de factores asociados a ser considerados como de mal pronóstico (Tabla 10)⁷⁷.

11.1 Pronóstico según la clínica

Son datos de mal pronóstico: edad avanzada, progresión acelerada de los síntomas, presencia de insuficiencia cardíaca, hemoptisis, síncope y arritmias auriculares. Los pacientes en clases funcional III o IV tienen peor pronóstico⁷⁷.

Tabla 10. Factores asociados con mal pronóstico en pacientes con hipertensión pulmonar⁷⁸.

Parámetros clínicos y de laboratorio
• Clase funcional de la OMS III/IV
• Clínica de insuficiencia cardíaca derecha
• Deterioro clínico rápido
• Presencia de desmayos y/o expectoración con sangre
Capacidad de ejercicio
• Desaturación de O ₂ >10% durante el test de la marcha de 6 min
• Distancia recorrida en el test de la marcha de 6 min < 325 m
• Consumo máximo de O ₂ < 10,4 ml/kg/min
• Presión arterial sistólica < 120 mmHg
Parámetros ecocardiográficos
• Hallazgo de derrame pericárdico
• Índice de excentricidad del VD
• TAPSE < 1,5 cm
• Índice Tei de VD > 0,83
Parámetros hemodinámicos
• Presión de AD >12-15 mmHg
• PAPm > 65 mmHg
• Saturación arteria pulmonar < 63%
• Índice cardíaco < 2 l/min/m ²

AD: aurícula derecha; TAPSE: excursión sistólica del plano anular tricúspideo.

11.2 Pronóstico según prueba de caminata de 6 minutos

La prueba de caminata de 6 minutos es simple, económica, reproducible y está bien estandarizada. Requiere que el paciente que camine a su ritmo durante 6 minutos, después de un reposo de 10 minutos. Además de la distancia caminada, se registran la disnea durante el ejercicio (escala de Borg) y la saturación de O₂ con pulsioxímetro digital. Como se puede observar en la Tabla 10 una desaturación de oxígeno de > 10% y un recorrido de < 325 m durante el test se asocian con un mal pronóstico en esos pacientes. Se ha evidenciado que los pacientes que mejoran este parámetro poco después de iniciar el tratamiento tienen mayor supervivencia⁷⁸.

11.3 Pronóstico según espirometría

La espirometría es un examen que mide el volumen y la tasa del flujo de aire que respira una persona. El consumo de O₂ se refiere a la cantidad de O₂, en litros, extraído del aire inspirado en la unidad de tiempo en condiciones estándar. Se suele expresar en función de la masa corporal (ml/kg/min).

La disminución del valor normal implica que los tejidos inician antes de lo esperado el metabolismo anaeróbico. El volumen de O₂ (VO₂) máximo hace referencia al valor más alto de consumo de oxígeno generado durante una prueba de esfuerzo. Un VO₂ máximo < 10,4 ml/kg/min está relacionado con una mayor mortalidad en los pacientes con hipertensión pulmonar⁷⁹.

11.4 Pronóstico según biomarcadores

Los biomarcadores más evaluados como factores de pronóstico de hipertensión pulmonar son el péptido natriurético tipo B (BNP) y la prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP), fragmento inactivo. Sus niveles en sangre se correlacionan con la presión media de la arteria pulmonar (PAPm) y la RVP.

Los valores elevados se asocian con mayor mortalidad, y el descenso de éstos después de iniciar el tratamiento es un signo de buen pronóstico⁸⁰.

11.5 Pronóstico según parámetros ecocardiográficos

Son marcadores de mal pronóstico un índice TAPSE < 18 mm, un índice de Tei > 0,83 o la presencia de derrame pericárdico.

11.6 Pronóstico según parámetros hemodinámicos

Son parámetros de mal pronóstico: presión de aurícula derecha (PAD) >12 mmHg, PAPm > 65 mmHg; saturación de la arteria pulmonar < 63% o un índice cardíaco < 2 l/min/m²⁷⁷.

12. Generalidades del tratamiento

Antes de realizar cualquier tipo de intervención, es primordial definir la clase funcional del paciente que sufre hipertensión pulmonar.

Una vez definida la clase funcional, se inicia un manejo primario dirigido a tratar la causa subyacente de la hipertensión pulmonar. La gravedad de la enfermedad debe ser revalorada después de este manejo primario con el fin de determinar si es necesaria una terapia avanzada.

12.1 Grupo 1: Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP)

Los pacientes con HAP carecen de terapias primarias eficaces. Como resultado, a menudo se necesita emplear terapias avanzadas.

12.2 Grupo 2: Hipertensión pulmonar debida a cardiopatía izquierda (HPCI)

La terapia primaria para este grupo de pacientes consiste en el tratamiento de la enfermedad cardíaca subyacente.

12.3 Grupo 3: Hipertensión pulmonar asociada con enfermedades pulmonares y/o hipoxemia (HPEP)

La terapia primaria para el grupo 3 consiste en el tratamiento de la causa subyacente de la hipoxemia y la corrección de la misma con oxígeno suplementario.

El oxígeno es la única modalidad terapéutica que ha mostrado beneficio en la mortalidad en este grupo de pacientes. Esto se ha establecido en dos grandes ensayos que estudiaron pacientes con EPOC, la causa más común de hipertensión pulmonar asociada con enfermedades pulmonares y/o hipoxemia:

- Un ensayo clínico aleatorizado asignó a 87 pacientes con EPOC, antecedentes de disfunción ventricular derecha y una presión arterial de oxígeno (PaO_2) por debajo de 60 mmHg, para recibir oxigenoterapia durante 15 horas por día (versus no recibirla)⁸¹. La terapia de oxígeno redujo la mortalidad a cinco años (46% versus

67%), pero la ventaja de supervivencia se hizo evidente después de 500 días de tratamiento. La RVP no aumentó en el grupo de oxígeno, pero sí aumentó en el grupo sin oxígeno.

- El *Nocturnal Oxygen Therapy Trial* (NOTT) comparó la oxigenoterapia continua (19 horas al día) versus la oxigenoterapia nocturna (12 horas nocturnas)⁸². Se incluyeron 203 pacientes con EPOC y/o una PaO_2 por debajo de 55 mmHg o una PaO_2 por debajo de 60 mmHg con policitemia coexistente, edema de miembros inferiores o *cor pulmonale*. La tasa de mortalidad a tres años fue menor con oxigenoterapia continua versus la oxigenoterapia nocturna (22 frente a 42 por ciento). La terapia de oxígeno también se asoció con una ligera reducción de la RVP.

Por lo tanto, la oxigenoterapia continua mejora la supervivencia en pacientes con EPOC y una PaO_2 por debajo de 55 mmHg. Se ha visto en algunos estudios que algunos pacientes con hipoxia crónica experimentan una marcada reducción en la PAP con la oxigenoterapia continua⁸³.

12.4 Grupo 4: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTC)

El manejo primario para pacientes del grupo 4 consiste en terapia con anticoagulantes.

La endarterectomía quirúrgica es el tratamiento quirúrgico primario para pacientes seleccionados con obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares proximales y comprometidos severamente a causa de la enfermedad⁸⁴.

12.5 Grupo 5: Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales no claros

Este grupo incluye hipertensión pulmonar causada por trastornos hematológicos (por ejemplo, trastornos mieloproliferativos y anemia hemolítica crónica), trastornos sistémicos (por ejemplo, sarcoidosis), trastornos metabólicos (por ejemplo, enfermedad de almacenamiento de glucógeno) y causas diversas. Cada una de estas patologías merece un tratamiento primario individualizado.

13. Tratamiento general

Todos los pacientes se benefician de las recomendaciones generales, como el control de peso, la actividad física dirigida y los métodos anticonceptivos eficaces en mujeres fértiles. En caso de presentarse un embarazo, se debe evaluar la relación riesgo-beneficio. De continuarse con la gestación, se requerirá una vigilancia clínica muy estrecha por parte del equipo médico. Si hay insuficiencia cardíaca, se dará manejo según los síntomas predominantes, ya sea con diuréticos, digoxina, fármacos inotrópicos u oxigenoterapia. Los pacientes deben ser vacunados contra la influenza y la infección neumocócica⁷.

Ninguno de los tratamientos disponibles en la actualidad pueden curar la hipertensión pulmonar,

pero si ayudan a reducir los síntomas y/o retrasar el progreso de deterioro, mejorando la calidad de vida de los pacientes.

Algunos de los tratamientos disponibles pueden disminuir el ritmo de la progresión de la enfermedad y, en algunos casos, revertir el daño cardiopulmonar, prolongando la vida de los pacientes. La elección del tratamiento por parte del médico tratante depende de diferentes variables, como edad, estado de salud, tolerancia a los medicamentos, expectativa del paciente y severidad de la enfermedad. Algunos medicamentos pueden ser utilizados simultáneamente para tratar diferentes aspectos de la enfermedad.

A continuación enumeraremos todos los tratamientos aprobados en la actualidad (Figura 11).

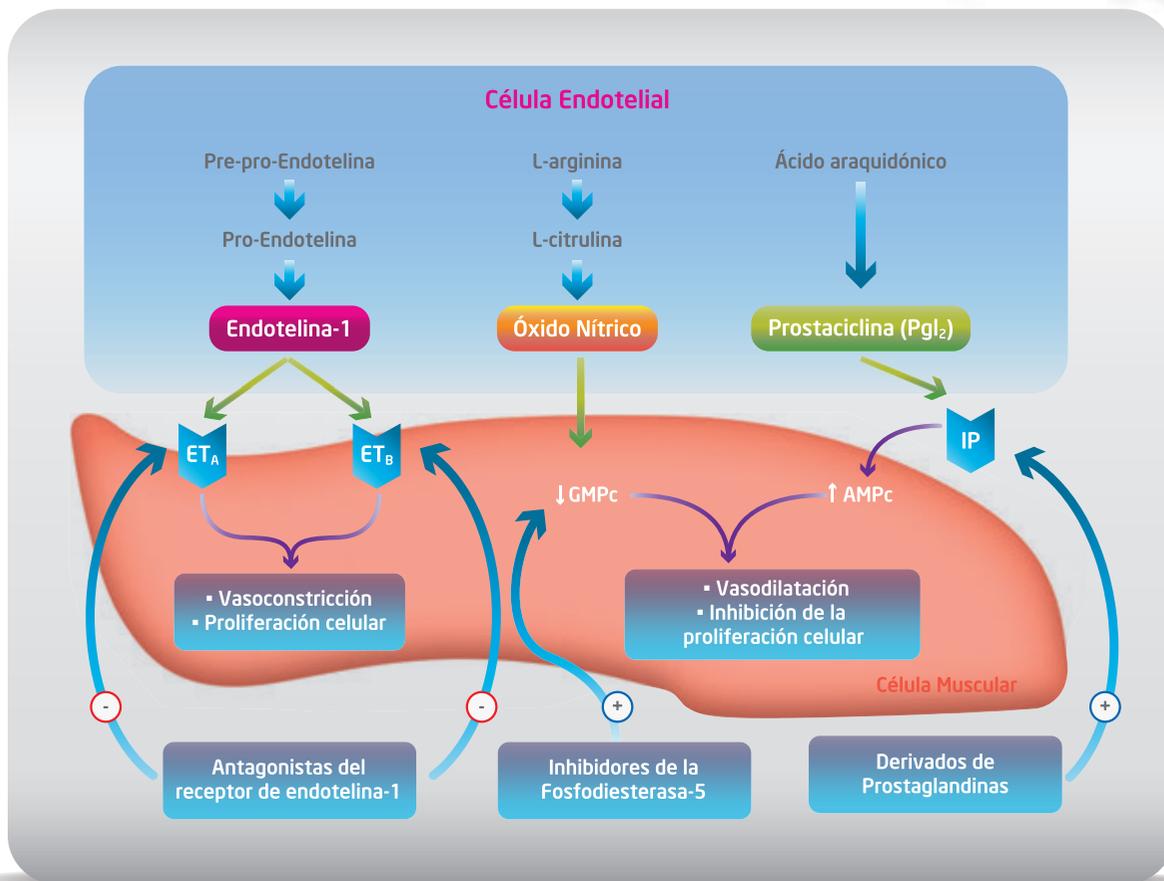


Figura 11. Mecanismos de acción de los medicamentos utilizados en la hipertensión pulmonar.

Los antagonistas de receptores de ET-1 actúan en los receptores ET_A y ET_B en la célula muscular, disminuyendo la vasoconstricción y la proliferación celular. Los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 evitan la degradación del GMP cíclico que se produce por la vía del óxido nítrico; el GMP cíclico promueve la vasodilatación e inhibe la proliferación celular. Los derivados de prostaglandinas actúan en el receptor IP aumentando el AMP cíclico, lo cual disminuye el calcio intracelular, induce vasodilatación e inhibe la proliferación celular.

13.1 Tratamiento con medicamentos

13.1.1 Tratamiento con bloqueadores de calcio

Es una alternativa útil y económica para pacientes con test de vaso-reactividad positiva. Están indicados en pacientes con clase funcional II ó III. Solo un pequeño número de pacientes con hipertensión pulmonar suelen responder a ellos. Se requieren altas dosis para lograr el efecto deseado, ocasionando efectos adversos significativos como hipotensión arterial y edema periférico. En este grupo terapéutico se incluyen medicamentos como nifedipino, diltiazem, amlodipino y verapamilo⁴⁹.

13.1.2 Tratamiento con prostanoides

Los pacientes con hipertensión pulmonar presentan disminución en los niveles circulantes de prostaciclina y niveles elevados de tromboxano⁸⁵. Los prostanoides utilizados para tratar la hipertensión pulmonar incluyen epoprostenol intravenoso, treprostinil intravenoso, subcutáneo, inhalado y oral, e iloprost inhalado. Todas las formulaciones de prostanoides tienen las limitaciones como vida media corta y respuesta heterogénea a la terapia⁸⁶. Los principales efectos adversos descritos son: dolor mandibular, dolor abdominal, dolor en extremidades, enrojecimiento, náuseas, cefalea, diarrea, hipotensión e infección en el sitio de aplicación.

El epoprostenol es el fármaco de elección en el manejo de HAPI con clase funcional IV. También algunos estudios avalan la eficacia del epoprostenol en HAP por esclerodermia⁸⁷, cardiopatías congénitas⁸⁸, infección por VIH⁸⁹, e hipertensión portal⁹⁰. El uso de iloprost está indicado para HAP con clase funcional III-IV en Estados Unidos (sólo en clase funcional III en la Unión Europea) y el treprostinil está aprobado para clase funcional II-IV en Estados Unidos (sólo en clase funcional III en la Unión Europea)⁹¹.

13.1.3 Tratamiento con antagonistas de los receptores de la endotelina-1 (ET-1)

La ET-1 es un potente vasoconstrictor y agente proliferante del músculo liso. Altas concentraciones de ET-1 han sido registradas en los pulmones de

los pacientes con HAPI, incluyendo la asociada con esclerodermia y lesiones cardiacas congénitas⁹². Con base en este conocimiento se desarrollaron los antagonistas de los receptores de ET-1, que se clasifican en:

- Antagonistas de los receptores de doble acción no selectivos, los cuales actúan tanto en el receptor A como en el B de la ET-1.
 - Bosentan y macitentan.
- Antagonistas de los receptores selectivos de los receptores de ET_A.
 - Ambrisentan y sitaxsentan.

Sitaxsentan fue retirado de la Unión Europea, Canadá y Australia en 2010 tras varios casos mortales de hepatotoxicidad (el medicamento nunca fue aprobado en Estados Unidos)⁹³.

13.1.4 Tratamiento con inhibidores de la fosfodiesterasa-5

Los medicamentos que inhiben preferencialmente la fosfodiesterasa-5 son sildenafil, tadalafil y vardenafil.

Estos inhibidores han sido tradicionalmente utilizados para el tratamiento de disfunción eréctil. Recientemente se han observado sus efectos hemodinámicos en sujetos sanos y en pacientes con hipertensión pulmonar. Estos medicamentos suelen ser empleados en el manejo de la hipertensión pulmonar sin restricción de clase funcional, teniendo en cuenta las peculiaridades de cada paciente⁹⁴.

13.2 Tratamiento invasivo

13.2.1 Trasplante pulmonar o cardiopulmonar

Se indica en pacientes que reciben un tratamiento intensivo óptimo durante al menos 3 meses, con persistencia o progresión a clase funcional III-IV, baja tolerancia en la prueba de caminata de los 6 minutos (PC6M < 350 m), síncope a repetición, hemoptisis, insuficiencia cardiaca, presión arterial sistólica < 120 mmHg, deterioro hemodinámico importante; PAD > 15 mmHg y saturación venosa de O₂ < 60% en ausencia de contraindicaciones⁹⁵.

13.2.2 Auriculoseptostomía

Es una medida de transición al trasplante pulmonar, cuando se cumplen los criterios quirúrgicos, o una alternativa a éste en caso de contraindicación. No está indicada en pacientes con riesgo de muerte inminente e insuficiencia cardíaca derecha grave⁹⁵.

14. Farmacología de bosentan

El conocimiento de la patogénesis de la hipertensión pulmonar ha permitido desarrollar y aplicar fármacos más efectivos en las últimas tres décadas. Las lesiones vasculares en pacientes con predisposición genética o enfermedades subyacentes afectan a dos tipos de células de los vasos arteriales: las células musculares lisas vasculares y las células endoteliales. En consecuencia, se configura la tríada típica de la enfermedad, que comprende la vasoconstricción, la proliferación de células musculares lisas vasculares y la disfunción de las células endoteliales que produce remodelación de la pared de las arterias pulmonares y origina trombosis *in situ*^{77, 96}. La evidencia de que existen muchos efectores vasculares involucrados en el proceso de la enfermedad ofrece la oportunidad para que diversos enfoques lógicos sean aplicados. Entre ellos, los mediadores vasoactivos, tales como el óxido nítrico y la prostaciclina, tienen un lugar confirmado en la terapia, junto con antagonistas de los receptores de la ET-1.

La ET-1 es un mediador clave en la patogénesis de la hipertensión pulmonar y asocia la fisiopatología de los dos tipos celulares involucrados en la enfermedad. Con base en el conocimiento de este mediador, se ha desarrollado un grupo de medicamentos antagonistas de los receptores de ET-1 y son la primera línea terapéutica en el tratamiento de la hipertensión pulmonar según las guías de la OMS⁹⁷.

14.1 Efectos de la ET-1 mediada a través de los receptores ET_A y ET_B

La ET-1 es una proteína que se produce y se libera de las células endoteliales que revisten los vasos sanguíneos. El efecto más notable es su acción vasoconstrictora extremadamente potente

y de larga duración⁹⁸. Además, la ET-1 promueve la fibrosis en diversas enfermedades, como la hipertensión pulmonar, en la que se evidencia que puede inducir hipertrofia e hiperplasia en diversos tipos de células, proliferación de los fibroblastos, producción de matriz extracelular, inflamación y estimulación neurohumoral. Además, estimula la generación de otros mediadores locales del tono vascular, incluyendo óxido nítrico, prostaciclina y factores activadores de plaquetas. Estas sustancias modulan los efectos de la ET-1 en el sistema cardiovascular a través de su acción vasodilatadora y la potencial función anti-proliferativa.

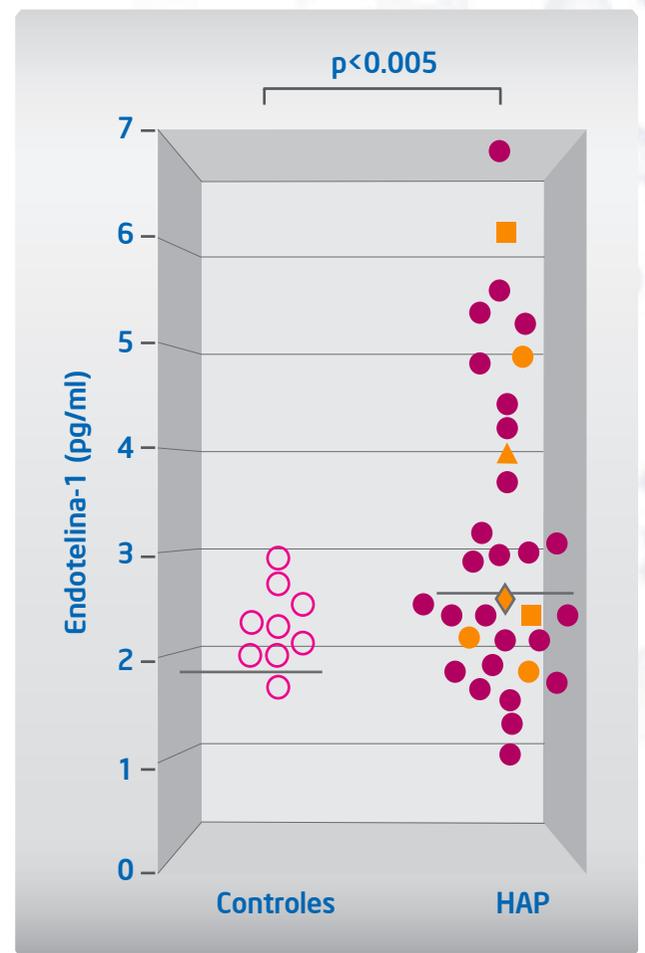


Figura 12. Concentración plasmática de endotelina-1 (ET-1) en hipertensión pulmonar.

La concentración de ET-1 fue medida en 9 sujetos controles y 26 pacientes con hipertensión pulmonar. La ET-1 se encontró aumentada en comparación con los controles ($p < 0.005$). Los círculos rojos representan pacientes con HAPI, las figuras naranjas representan pacientes con hipertensión pulmonar asociada con otras causas (cuadrados: con esclerodermia; círculos: con hipertensión porto pulmonar; triángulos: con HIV; rombos: con enfermedad veno-oclusiva)¹⁰².

Cuando se compara con el estado normal, los niveles plasmáticos circulantes de ET-1 están elevados en un número de enfermedades tales como aterosclerosis, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca e hipertensión pulmonar⁹⁹. Los niveles de ET-1 en plasma se correlacionan con los parámetros de la hemodinámica pulmonar¹⁰⁰ y pueden predecir la supervivencia en pacientes con hipertensión pulmonar sin tratamiento (Figura 12)¹⁰¹.

14.2 Bosentan

Bosentan es un fármaco que antagoniza los receptores de endotelina-1 A y B (acción dual) (Figura 13). Fue el primer fármaco de dosificación oral aprobado para la hipertensión pulmonar por la *Food and Drugs Administration* (FDA) en el año 2001 para mejorar la capacidad de ejercicio y disminuir la tasa de empeoramiento clínico en pacientes con hipertensión pulmonar con clases funcionales III y IV de la OMS. En Canadá y la Unión Europea, la indicación inicial era más restrictiva que en Estados Unidos (HAPI o hipertensión pulmonar asociada con esclerodermia y clase funcional III). En el año 2006, la etiqueta se extendió en Canadá para incluir pacientes con HAPVIH y HAP asociada con cardiopatía congénita (clase funcional III ó IV), y en la Unión Europea fueron incluidos los pacientes con hipertensión pulmonar relacionada con cortocircuitos sistémico-pulmonares congénitos o síndrome de Eisenmenger (clase funcional III).

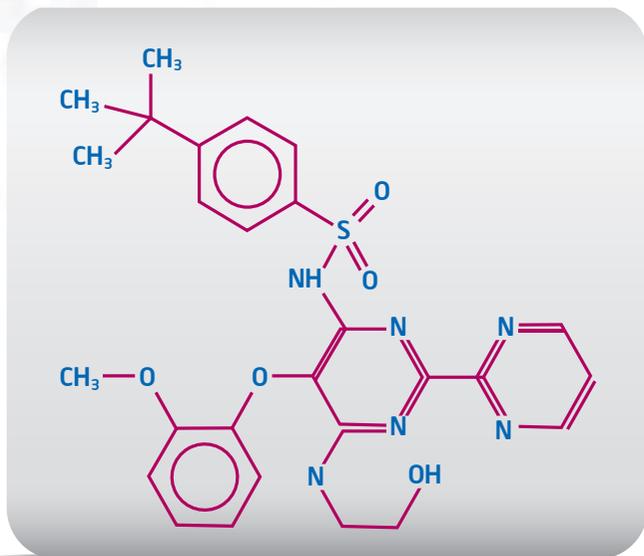


Figura 13. Estructura química de bosentan

La etiqueta fue revisada para incluir pacientes con síntomas leves (clase funcional II) en 2008 en la Unión Europea y en 2009 en Estados Unidos y Canadá.

14.3 Mecanismo de acción

La ET-1 es un potente vasoconstrictor endógeno que también estimula la proliferación de las células del músculo liso de la arteria pulmonar^{103, 104}. Las acciones de la ET-1 están mediadas por dos receptores en las células musculares lisas vasculares: ET_A y ET_B. Los receptores ET_A y ET_B median la vasoconstricción y la proliferación de células del músculo liso vascular¹⁰⁵.

Bosentan se une a los receptores ET_A y ET_B de manera competitiva con la ET-1, disminuyendo el efecto de esta última en las células musculares lisas, endoteliales y fibroblastos. Los efectos clínicos son inmediatos sobre las variables hemodinámicas y aumentan durante las primeras cuatro a ocho semanas, y se sostienen en el tiempo. No se ha descrito tolerancia ni taquifilaxia durante la terapia con bosentan¹⁰⁶.

El uso de antagonistas de receptores de ET-1 para la hipertensión pulmonar puede resultar en un mayor beneficio en las mujeres que en los hombres, y en las personas de raza blanca en comparación con los de raza negra¹⁰⁷. La base fisiopatológica de estas diferencias en las respuestas al tratamiento no se conoce.

14.4 Estudios clínicos

La aprobación de bosentan por la FDA como medicamento para la hipertensión pulmonar se basó en dos estudios, doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo^{108, 109}.

El primer ensayo evaluó 32 pacientes con hipertensión pulmonar (primaria o asociada con esclerodermia) con clase funcional III ó IV¹⁰⁸. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir bosentan 62,5 mg dos veces al día durante 4 semanas seguido de 125 mg dos veces al día de ahí en adelante (n=21) o placebo (n=11) durante un mínimo de 12 semanas.

Bosentan mejoró significativamente la distancia recorrida en la prueba de caminata de 6 minutos (PC6M) desde el inicio hasta la semana 12 (76 metros más que el placebo; $p=0,021$); esta mejoría se mantuvo hasta la semana 20 (Figura 14).

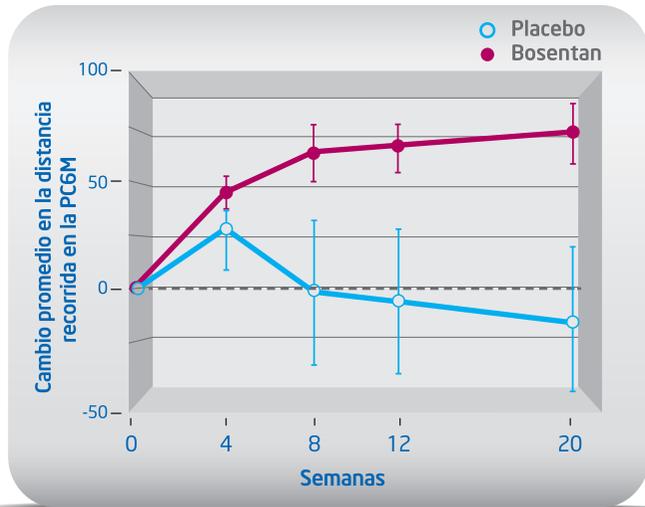


Figura 14. Cambio en la distancia recorrida en la caminata de 6 minutos desde la línea de base hasta las 20 semanas de tratamiento¹⁰⁸.

Además, bosentan mejoró la PAP, el índice cardiaco y la resistencia vascular. Bosentan también mejoró significativamente la clase funcional en los pacientes y el tiempo hasta el empeoramiento clínicoⁱⁱ en comparación con el placebo. Se observó un aumento de las enzimas hepáticas (indefinidos) en dos pacientes y volvieron a la normalidad sin interrupción o cambio de dosis¹⁰⁸.

El segundo ensayo clínico, aleatorizado, controlado con placebo (BREATHE-1) evaluó 213 pacientes con hipertensión pulmonar (HAPI o HAP asociada con enfermedades del tejido conectivo), con clase funcional III ó IV en 27 hospitales de Europa, América del Norte, Israel y Australia¹⁰⁹.

Los sujetos fueron asignados al azar para recibir bosentan 62,5 mg dos veces al día durante 4 semanas, seguido de 125 mg ($n=74$) ó 250 mg ($n=71$) dos veces al día durante 12 semanas, o placebo durante 16 semanas ($n=69$).

ii Empeoramiento clínico se definió como la necesidad de realizar trasplante pulmonar, hospitalización por hipertensión pulmonar, no respuesta al tratamiento o empeoramiento que ocasiona el abandono, necesidad de tratamiento con epoprostenol, y muerte.

La Figura 15 muestra la distancia recorrida en la PC6M según las dosis: 35 metros con 125 mg dos veces al día y 54 metros con 250 mg dos veces al día.

Bosentan (con ambas dosis) mejoró la clase funcional significativamente, aumentó 44 metros la distancia recorrida en la PC6M (variable principal de eficacia desde el inicio hasta la semana 16) y redujo el tiempo hasta el empeoramiento clínico en la semana 16 (Figura 15). Las diferencias entre los grupos de bosentan y el grupo placebo para el tiempo de empeoramiento clínico fueron significativas en las semanas 16 y 28. Estas diferencias fueron mayores para el subgrupo de pacientes seguido más allá de las 28 semanas¹⁰⁹.

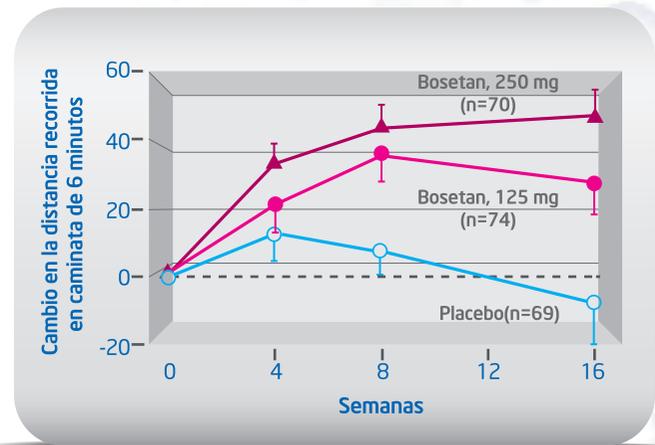


Figura 15. Cambio en la distancia recorrida en 6 minutos durante 16 semanas de tratamiento con bosentan o placebo¹⁰⁹.

La elevación de los valores plasmáticos de las aminotransferasas por encima de tres veces el valor normal ocurrió en 21 de los 165 sujetos (12,7%) que recibían bosentan, con una mayor incidencia en el grupo que recibió 250 mg dos veces al día. Siete de los sujetos (4,2%) que recibía terapia con bosentan (dos casos del grupo de 125 mg dos veces al día y cinco casos del grupo de 250 mg) presentaron elevación de las transaminasas ocho veces por encima de los límites normales.

No hubo informes de secuelas clínicas, incluyendo ictericia o insuficiencia hepática. Debido al riesgo de hepatotoxicidad, la aprobación se restringió

a la dosis más baja efectiva: 125 mg dos veces al día.

Los eventos adversos más comunes observados con el tratamiento fueron dolor de cabeza (21% con bosentan vs. 19% con placebo), rubor (9% frente a 4%), desmayos (9% frente a 6%), y enzimas hepáticas anormales (9% frente a 3%).

14.4.1 Bosentan en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (Clase funcional II)

En 2008 (Unión Europea) y 2009 (Canadá y Estados Unidos) autorizaron el uso de bosentan para los pacientes con clase funcional II (leve) de la OMS, sustentado en un estudio aleatorizado, controlado con placebo (EARLY). Este ensayo clínico evaluó la capacidad de ejercicio y la hemodinámica en 185 pacientes mayores de 12 años con hipertensión pulmonar leve que fueron tratados durante 6 meses con bosentan (16% recibían sildenafil concomitantemente) ¹¹⁰.

Bosentan produjo una mejoría significativa en la RVP (-22,6% respecto a placebo, $p < 0,0001$) y una tendencia a la mejoría en la distancia recorrida en la PC6M (aumento de 19 metros respecto al placebo, $p = 0,07$).

14.4.2 Bosentan en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar asociada con infección por VIH (HAPVIH)

Se realizó un ensayo abierto que evaluó la seguridad y eficacia de bosentan en 16 adultos con HAPVIH, (BREATHE-4) ¹¹¹. Todos los pacientes, excepto uno, estaban recibiendo terapia antirretroviral al inicio del estudio. Los sujetos recibieron bosentan durante 16 semanas (62,5 mg dos veces al día durante 4 semanas, seguido de 125 mg dos veces al día durante 12 semanas, con ajustes de dosis según la tolerancia). Se observó mejoría significativa desde el inicio del tratamiento hasta la semana 16 para todos los parámetros de eficacia: distancia recorrida en la PC6M (aumentó en 91 metros, $p < 0,001$), la clase funcional (14 pacientes mejoraron), hemodinámica (índice cardiaco aumentó en 39% y la PAPm disminuyó

21%, $p < 0,001$), los índices ecocardiográficos y la calidad de vida. Durante el estudio ningún paciente murió ni requirió tratamiento de rescate con epoprostenol. Los eventos adversos más frecuentes fueron edema periférico, dolor de cabeza y alteraciones de las pruebas de función hepática. La tolerabilidad hepática fue similar a la reportada para los pacientes con otras formas de hipertensión pulmonar tratados con bosentan. Bosentan no tuvo impacto negativo evidente en el control de la infección por VIH (recuento de CD4 y la carga viral). Posteriormente, se demostró que la coadministración de bosentan con los agentes antirretrovirales lopinavir/ritonavir aumenta drásticamente los niveles de bosentan ¹¹². Por lo tanto, bosentan requiere ajuste de dosis en pacientes que estén recibiendo lopinavir/ritonavir.

14.4.3 Bosentan en la hipertensión arterial pulmonar asociada con cardiopatía congénita

Se realizó un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que incluyó 54 pacientes (mayores de 12 años de edad) con hipertensión pulmonar relacionada con enfermedades cardíacas congénitas o el síndrome de Eisenmenger y clase funcional III de la OMS (BREATHE-5) ¹¹³. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente a bosentan ($n = 37$) o placebo ($n = 17$) durante 16 semanas. La oximetría de pulso (objetivo primario de seguridad) y el índice de RVP (variable principal de eficacia) se evaluaron mediante cateterismo cardiaco derecho e izquierdo. Los objetivos secundarios incluyeron la capacidad de ejercicio evaluada por la distancia recorrida en la PC6M y parámetros hemodinámicos. El tratamiento con bosentan no empeoró la saturación de oxígeno. Bosentan mostró mejoría clínica significativa: índice de RVP (472,0 $\text{dinas}\cdot\text{s} / \text{cm}^5$ menos que el placebo, $p = 0,0383$), PAPm (5,5 mmHg menos que el placebo, $p = 0,0363$) y capacidad de ejercicio (53,1 metros más que el placebo, $p = 0,0079$). Cuatro pacientes interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos: dos (5%) en el grupo de bosentan y dos (12%) en el grupo placebo.

14.4.4 Bosentan en formulación pediátrica

BREATHE-3 evaluó la tolerabilidad y la seguridad

de bosentan en niños (<15 años de edad) con hipertensión pulmonar durante 12 semanas, de los cuales algunos estaban recibiendo epoprostenol de manera concomitante¹¹⁴. FUTURE-1 evaluó la seguridad y la farmacocinética de la tableta dispersable en niños (de 2 a 12 años) con HAPI o HAP familiar¹¹⁵.

BREATHE-3 evaluó tres dosis de bosentan (31,25, 62,5 ó 125 mg dos veces al día durante 12 semanas) en 19 niños (<15 años de edad) con hipertensión pulmonar, de los cuales 10 estaban siendo tratados con epoprostenol concomitantemente¹¹⁴. La eficacia (PC6M y consumo máximo de oxígeno) se evaluó en los niños mayores de 8 años que fueron capaces de cumplir con las mediciones. Bosentan mejoró significativamente los parámetros hemodinámicos clave, como el consumo máximo de oxígeno, la PAPm (mejoró en 8 mmHg respecto a la medida inicial) y la RVP (en 300 dinas·s/cm⁵), (ambos con $p < 0,05$). La tolerancia fue adecuada en todos los pacientes.

FUTURE-1 evaluó la formulación de bosentan en 36 niños (de 2 a 12 años) con HAPI o HAP familiar¹¹⁵. La forma farmacéutica administrada fue un comprimido dispersable en forma de trébol que contiene 32 mg bosentan, lo que le permite ser dividido en cuatro partes (cada uno conteniendo una dosis de 8 mg). Inicialmente, los pacientes recibieron 2 mg/kg dos veces al día durante 4 semanas, seguido de 4 mg/kg dos veces al día hasta la semana 12. En FUTURE-1 se encontró que la concentración plasmática de bosentan en los niños es menor que en los adultos. Además, el perfil de seguridad y tolerabilidad de bosentan fue consistente con lo observado en los ensayos clínicos controlados por placebo en la población adulta. No se reportaron casos de elevación de enzimas hepáticas o anemia.

Estudios no controlados adicionales han demostrado beneficios funcionales y hemodinámicos con el tratamiento a largo plazo con bosentan en niños con hipertensión pulmonar¹¹⁶⁻¹¹⁹, incluso cuando se administró como parte de terapia combinada¹¹⁵. También se determinó menor frecuencia de alteraciones de la función hepática (3%) en comparación con los adolescentes y adultos (8%)¹²⁰.

14.4.5 Bosentan en hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTC)

El primer estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo para evaluar bosentan se realizó con 157 pacientes con diagnóstico de HPTC inoperable o hipertensión pulmonar después de la endarterectomía pulmonar, donde repetir la cirugía no se considera una opción terapéutica adecuada (BENEFIT)¹²¹. Bosentan mejoró significativamente la hemodinámica cardiopulmonar (resistencia vascular periférica e índice cardiaco), pero no la capacidad de ejercicio respecto al placebo.

Posteriormente, se han realizado varios estudios clínicos. Un meta-análisis, hecho con ocho estudios de cohorte (175 pacientes), un estudio aleatorizado, doble ciego, un estudio de casos y controles, y uno retrospectivo (9 estudios en total, 208 pacientes), encontró que bosentan aumentó 35,9 metros la distancia recorrida en 6 minutos después de 3 a 6 meses de tratamiento (IC del 95%: 33,6 a 38,2; $p < 0,001$) y logró un aumento adicional de 21 metros después de un año (4 estudios, 80 pacientes). Alrededor de 25% de los pacientes tuvo una mejoría en la clase funcional entre los 3 y los 6 meses de tratamiento. El índice cardiaco fue de 0,23 l/min/m² (IC del 95%: 0,22 a 0,25); la PAP disminuyó en 2,62 mmHg (IC del 95%: 2,44 a 2,80). Tres pacientes murieron en los primeros 6 meses y 3 pacientes adicionales antes de finalizar el año. No se pudo evaluar el tiempo de empeoramiento clínico ni mortalidad. Sin embargo, estos datos permiten recomendar el uso de bosentan en estos pacientes como una terapia esencial¹²². Sólo se ha realizado una serie de siete casos tratados con bosentan por más de dos años, que mostró resultados similares: una disminución de la concentración plasmática del péptido natriurético tipo B (de $1.160,0 \pm 971,4$ a $305,1 \pm 285,9$ pg/mL) y los pacientes no requirieron hospitalización durante el tiempo de observación (896 ± 564 días)¹²³.

En conclusión, la terapia con mayor evidencia y mejores resultados para el tratamiento de la HPTC inoperable o que no responde a la endarterectomía es el bosentan.

14.4.6 Pacientes con hipertensión pulmonar clase funcional IV que están recibiendo epoprostenol intravenoso concomitante (BREATHE-2)

BREATHE-2 fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado que evaluó el uso combinado de bosentan y epoprostenol frente a monoterapia con epoprostenol, en adultos con hipertensión pulmonar¹²⁴. 33 sujetos comenzaron a recibir epoprostenol y luego de 48 horas fueron aleatorizados en una proporción de dos a uno para recibir bosentan o placebo durante 16 semanas. Las dosis de epoprostenol se iniciaron en 2 nanogramos (ng)/kg/min con ajustes hasta llegar a 14 ± 2 ng/kg/min en la semana 16. La dosis de bosentan fue de 62,5 mg dos veces al día durante 4 semanas con un aumento de 125 mg dos veces al día durante 12 semanas. La combinación de epoprostenol y bosentan no mostró diferencias significativas respecto a la monoterapia con epoprostenol en lo que concierne a la resistencia pulmonar total ($p=0,08$, variable principal). No hubo diferencias entre estos dos grupos en la capacidad de ejercicio (evaluada con PC6M), aunque ambos grupos experimentaron mejoría clínica significativa (mejoría de 68 metros desde la línea de base en el grupo bosentan + epoprostenol frente a 74 metros en el grupo placebo + epoprostenol). Cuatro retiros, incluyendo dos muertes, ocurrieron en el grupo de bosentan + epoprostenol y un retiro en el grupo de placebo + epoprostenol.

14.4.7 Hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Los pacientes con enfermedad pulmonar parenquimatosa asociada con hipoxia han sido excluidos de los estudios clínicos de hipertensión pulmonar a causa del debate sobre las preocupaciones de la falta de eficacia de los agentes vasodilatadores en EPOC. Aunque el tratamiento con vasodilatadores pulmonares en pacientes con hipertensión pulmonar relacionada con EPOC puede mejorar la PAPm por la inhibición de la vasoconstricción pulmonar hipóxica, este efecto también puede afectar el intercambio de gas mediante el aumento de la perfusión en las unidades pulmonares mal ventilados con bajas relaciones de ventilación/perfusión y la reducción de la presión parcial arterial de oxígeno^{125, 126}.

Pequeños estudios no controlados realizados en pacientes con hipertensión pulmonar asociada a EPOC que fueron tratados con bosentan, mostraron beneficios en la capacidad de ejercicio y los parámetros hemodinámicos después de 12 semanas de tratamiento⁴⁵.

Se realizó un estudio doble ciego, controlado con placebo para evaluar a 30 pacientes con EPOC grave que fueron asignados aleatoriamente en una proporción de dos a uno para recibir bosentan o placebo durante 12 semanas¹²⁷. Los pacientes tratados con bosentan no mostraron mejoría significativa en la PC6M. Adicionalmente, presentaron deterioro de la presión arterial de oxígeno, el gradiente alveolo-arterial y la calidad de vida. Este hallazgo es consistente con los síntomas de dificultad respiratoria y disminución de la capacidad de ejercicio en EPOC, debido principalmente a la enfermedad del parénquima pulmonar y no a la hipertensión pulmonar. Sin embargo, hay un pequeño subgrupo de pacientes con EPOC en los que la hipertensión pulmonar no se correlaciona con el grado de obstrucción al flujo aéreo. En estos pacientes la terapia específica de bosentan puede ser de valor¹²⁸.

14.4.8 Hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad de células falciformes (ASSET-1 y -2)

Se realizaron dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de 16 semanas con pacientes adultos que tenían diagnóstico de hipertensión pulmonar (ASSET-1) e hipertensión venosa pulmonar (ASSET-2) asociados con la enfermedad de células falciformes. Ambos estudios fueron detenidos debido al lento reclutamiento de pacientes ($n=26$). No se analizaron los datos de la distancia recorrida en la PC6M. En ambos estudios bosentan parecía ser bien tolerado y los análisis exploratorios mostraron mejorías no significativas en el gasto cardíaco y la RVP en los pacientes tratados con bosentan en comparación con los que recibieron placebo¹²⁹.

14.4.9 Sildenafil y bosentan

El ensayo COMPASS-1 evaluó los efectos de la combinación de bosentan y sildenafil comparado con sildenafil monoterapia, en cuanto a morbilidad

y mortalidad en pacientes sintomáticos con HAP. El estudio demostró que la combinación de sildenafil oral aguda con tratamiento crónico con bosentan redujo significativamente la RVP¹³⁰.

El estudio COMPASS-2 involucró 350 pacientes mayores de 12 años con hipertensión pulmonar, y evaluó los beneficios de la adición de 125 mg de bosentan dos veces al día o placebo a pacientes en terapia crónica con sildenafil. El estudio no cumplió el objetivo primario que era disminuir los eventos de morbilidad o mortalidad. La distancia recorrida en la PC6M aumentó en 21,8 metros, de manera estadísticamente significativa, a la semana 16. La elevación de las concentraciones plasmáticas de las enzimas hepáticas por encima de 3 veces los valores normales ocurrió en 15,4% de los pacientes que recibieron bosentan¹³¹.

El ensayo COMPASS-3 involucró a 100 pacientes con hipertensión pulmonar mayores de 12 años que presentaban respuesta subóptima a la terapia con bosentan¹³². Los pacientes iniciaron monoterapia con bosentan y añadieron sildenafil en la semana 16 si no alcanzaban el objetivo de 380 metros en la PC6M. A la semana 16, 16 pacientes (16%) alcanzaron una distancia recorrida de 380 metros. Los 84 pacientes restantes recorrieron una distancia promedio de 273 metros en 6 minutos y se les inició un esquema de sildenafil en combinación con bosentan. La mejoría en la PC6M en el grupo de terapia combinada fue de 22 metros en la semana 16 y 45 metros en la semana 28. De éstos, 15 lograron una distancia recorrida de 380 metros en la semana 28.

Los resultados de este estudio demuestran que la terapia combinada de bosentan con sildenafil es segura y eficaz.

14.5 Respuesta hemodinámica de los antagonistas de receptores de ET-1 duales y selectivos

Dado que los receptores de ET_A y ET_B contra-regulan el tono vascular, las variaciones en la selectividad del receptor podrían dar lugar a diferentes perfiles hemodinámicos.

En los diferentes estudios clínicos realizados se ha demostrado que los cambios hemodinámicos inducidos por bosentan y sitaxsentan (antagonistas de receptores de ET-1 duales) reducen la resistencia vascular periférica en un promedio de 220 dinas·seg/cm⁵ ⁱⁱⁱ después de un período de tratamiento de 3 meses. Esto es comparable con la disminución de 226 ± 202 dinas·seg/cm⁵ reportado para ambrisentan (antagonista de receptores de ET-1 selectivo). A partir de estos datos clínicos, se considera que no hay ventajas hemodinámicas entre ninguno de los antagonistas de receptores de ET-1.

14.6 Meta-análisis de los ensayos clínicos con bosentan

La sistematización de la información de los ensayos clínicos realizados con bosentan en hipertensión pulmonar se ha realizado mediante un meta-análisis donde se evaluó la eficacia y la seguridad del medicamento. Se incluyeron 7 ensayos clínicos controlados con un total de 410 pacientes y 296 controles. La eficacia del tratamiento se valoró con la PC6M, donde bosentan mejoró en 46,19 metros respecto al placebo (p<0,001). Hemodinámicamente, bosentan redujo la PAPm en 6,026 mm Hg (p<0,001). La mejoría en la clase funcional y en el tiempo hasta el empeoramiento clínico también fue muy significativo (p<0,0001)

No se encontraron diferencias en la incidencia de eventos adversos serios entre el placebo y bosentan, aunque las pruebas de función hepática resultaron alteradas con mayor frecuencia en el grupo de bosentan. Tampoco se encontraron diferencias en las causas de mortalidad entre los dos grupos.

En conclusión, este meta-análisis mostró que el tratamiento con bosentan mejoró eficazmente los síntomas y la hemodinámica en los pacientes con hipertensión pulmonar. Además, la terapia con bosentan fue segura y bien tolerada (Tabla 11)¹³³.

ⁱⁱⁱ dinas·seg/cm⁵ es una medida de trabajo que se utiliza para medir resistencia.

14.7 Supervivencia

Una crítica frecuente de todos los ensayos clínicos aleatorizados que evalúan terapias específicas para hipertensión pulmonar es que la mayoría han sido diseñados para demostrar efectos a corto plazo, y no para evaluar supervivencia. Una ecuación de regresión se ha utilizado para predecir la supervivencia en función de las variables hemodinámicas¹³⁴ y ha sido validada en una serie independiente¹³⁵. Los datos de supervivencia en la era terapéutica moderna se han realizado con base en otros registros nacionales y sólo demuestran mejoras modestas de la supervivencia^{28, 136}. Los datos del registro REVEAL se han utilizado para desarrollar una ecuación moderna predictiva que dé un pronóstico más adecuado de supervivencia a un año desde el momento de reclutar el paciente (no del diagnóstico), pero está a la espera de la validación externa¹³⁶.

No existe un estudio definitivo que demuestre algún beneficio de supervivencia para bosentan, debido a que los estudios controlados con placebo a largo plazo, se perciben como éticamente injustificables¹³⁴.

El beneficio a largo plazo de bosentan se ha demostrado mediante la comparación de los datos

de supervivencia de las poblaciones que continúan el tratamiento más allá del tiempo del estudio. Las tasas de supervivencia a 1 y 2 años para los pacientes con HAPI tratados con bosentan fueron 96 y 89%, respectivamente, en comparación con la supervivencia predicha en pacientes sin tratar de 69 y 57%, respectivamente¹³⁸. Por otra parte, 85 y 70% de los pacientes en monoterapia con bosentan estaban vivos a 1 y 2 años, respectivamente¹³⁸. Los beneficios de supervivencia con bosentan se han confirmado en otros estudios observacionales¹³⁹.

El pronóstico de supervivencia es sombrío en pacientes con hipertensión pulmonar asociada con esclerodermia. Sin embargo, el tratamiento con bosentan ofrece beneficios en este aspecto¹⁴⁰ donde la supervivencia a 1, 2 y 3 años fue de 82, 67 y 64%, respectivamente, frente a 45, 35 y 28% en pacientes sin tratamiento¹⁴¹. La mejoría en la supervivencia de pacientes con hipertensión pulmonar asociada con enfermedades del tejido conectivo también se ha confirmado en otros registros, donde se utilizó bosentan como terapia de primera línea^{142, 143}. Una limitación de este análisis es que, además de la monoterapia con bosentan, los pacientes pueden haber recibido tratamientos adicionales que pueden haber contribuido en el beneficio reportado⁷⁸.

Tabla 11. Meta-análisis de estudios clínicos controlados de bosentan en hipertensión pulmonar¹³³

Tipo de estudio	Medida	N° de estudios	Prueba de asociación		
			DMP o OR	IC 95%	Valor de P
Eficacia	PC6M	7	46,19	21,20-71,19	2,9x10 ⁻⁵
	PAPm	5	-6,026	-8,785- -3,268	1,8x10 ⁻⁶
	Empeoramiento clínico	6	0,252	0,140-0,454	4,6x10 ⁻⁷
	Mejoría de la clase funcional	5	1,650	10,47-2,601	0,031
Seguridad	Eventos adversos	5	0,948	0,556-1,614	0,843
	Enzimas hepáticas alteradas	5	2,312	1,020-5,241	0,045
Mortalidad por todas las causas	Muerte	4	0,842	0,215-3,300	0,805

PC6M: Prueba de caminata de 6 minutos; PAPm: Presión arterial media de la arteria pulmonar; DMP: Diferencia de los promedios ponderado; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confianza.

14.8 Comparación de terapias en hipertensión pulmonar

La comparación de las terapias para hipertensión pulmonar a través de estudios clínicos está limitada por la línea de base de los factores clave que predicen la eficacia, incluyendo la etiología de la hipertensión pulmonar, la distancia recorrida en la PC6M, la clase funcional, los parámetros hemodinámicos y las terapias específicas disponibles para la enfermedad al momento del diseño del estudio¹⁴⁴.

Existe un número considerable de ensayos combinados en hipertensión pulmonar (*add-on*), pero sólo dos ensayos comparativos se han realizado con las terapias de hipertensión pulmonar:

Un estudio doble ciego, aleatorizado, que involucró 36 pacientes con HAPI, comparó sildenafil con bosentan (SERAPH). El tratamiento fue: 1) 50 mg de sildenafil dos veces al día durante 4 semanas y después tres veces al día durante 12 semanas ó 2) 62,5 mg de bosentan dos veces al día durante 4 semanas seguido de 125 mg dos veces al día durante 12 semanas. Los sujetos que recibieron sildenafil tuvieron una ganancia de 114 metros en la distancia recorrida en la PC6M ($p=0,0002$) en comparación con 59 metros para los sujetos que recibieron bosentan ($p=0,001$). Este fue un pequeño estudio a corto plazo y no comparó los efectos modificadores de la enfermedad a largo plazo de cualquiera de los agentes¹⁴⁵.

Mediante un meta-análisis se evaluaron los tratamientos orales específicos para la hipertensión pulmonar¹⁴⁶. Se consideraron cuatro grupos terapéuticos: derivados de prostaglandinas, antagonistas de receptores de ET-1, inhibidores de la fosfodiesterasa-5 y tratamiento experimental con estimuladores solubles de la guanilato ciclasa. Se incluyeron 18 estudios (4363 pacientes) y se analizaron por grupos terapéuticos. Aunque todos los grupos mostraron una tendencia a disminuir la mortalidad, solamente los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 mostraron una asociación significativa.

El empeoramiento clínico (muerte, trasplante pulmonar, fistulización interatrial, hospitalización,

descompensación de la hipertensión pulmonar o necesidad de una terapia adicional) disminuyó estadísticamente en los pacientes en terapia con antagonistas de receptores de ET-1 y con inhibidores de la fosfodiesterasa-5; los datos de los derivados de las prostaglandinas no fueron concluyentes (Figura 16).

En 14 de los 18 ensayos clínicos se evaluó el cambio de clase funcional (3024 pacientes), encontrándose que el 20,7% cambiaron en al menos una clase funcional en la clasificación de la OMS. Los antagonistas de receptores de ET-1 y los inhibidores de fosfodiesterasa-5 mostraron un efecto positivo en esta variable, mientras que los derivados de prostaglandinas no (Figura 17).

Todos los grupos terapéuticos mostraron resultados significativos en la PC6M. Los antagonistas de receptores de ET-1 mejoraron en 35,16 metros, los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 en 38,89 metros y los derivados de la prostaciclina en 19,88 metros (Figura 18).

De los 4.363 pacientes que participaron en los estudios, 316 (7,24%) se retiraron por efectos adversos de los medicamentos estudiados. Solamente los derivados de la prostaciclina mostraron un número importante estadísticamente respecto a los otros grupos (Figura 19).

Un reciente meta-análisis comparó la monoterapia respecto a la terapia combinada en hipertensión pulmonar, tomando como variables a evaluar la PC6M y los parámetros hemodinámicos pulmonares. En una muestra de 28 estudios (3613 pacientes) se encontró que todas las terapias mejoraron en la PC6M respecto al placebo, y que la terapia combinada tuvo una mayor distancia recorrida en la PC6M respecto a la monoterapia. Los pacientes que estaban siendo tratados con antagonistas de receptores de ET-1 (OR: 0,34) e inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (OR: 0,48) requirieron menos hospitalizaciones que el grupo placebo¹⁴⁷.

14.9 Comparación entre antagonistas de receptores de endotelina-1 (ET-1) duales y selectivos

Los fármacos antagonistas de receptores de ET-1 pueden ser antagonistas duales, para los que la afinidad relativa $ET_A: ET_B < 100:1$, ó antagonistas selectivos de ET_A con afinidad relativa $ET_A: ET_B > 100:1$ ¹⁴⁸. Algunos investigadores creen que los antagonistas selectivos de ET_A tienen una ventaja teórica sobre los antagonistas de los receptores duales, permitiendo que el receptor ET_B continúe produciendo vasodilatación, estimulado por la ET-1¹⁴⁸. Sin embargo, en estados patológicos, hay una

reducción en la expresión endotelial del receptor ET_B y un aumento en las células musculares lisas, en particular en la vasculatura distal^{149, 150}, con una sobreexpresión de la actividad del receptor ET_B ¹⁵¹. Esto puede llevar a una vasoconstricción y proliferación vascular con la estimulación del receptor ET_B , lo que anula los beneficios teóricos de antagonismo selectivo en los pacientes con hipertensión pulmonar.

El impacto clínico de la expresión del receptor ET_B y el tratamiento con los antagonistas selectivos o duales no es claro, ya que no se han realizado

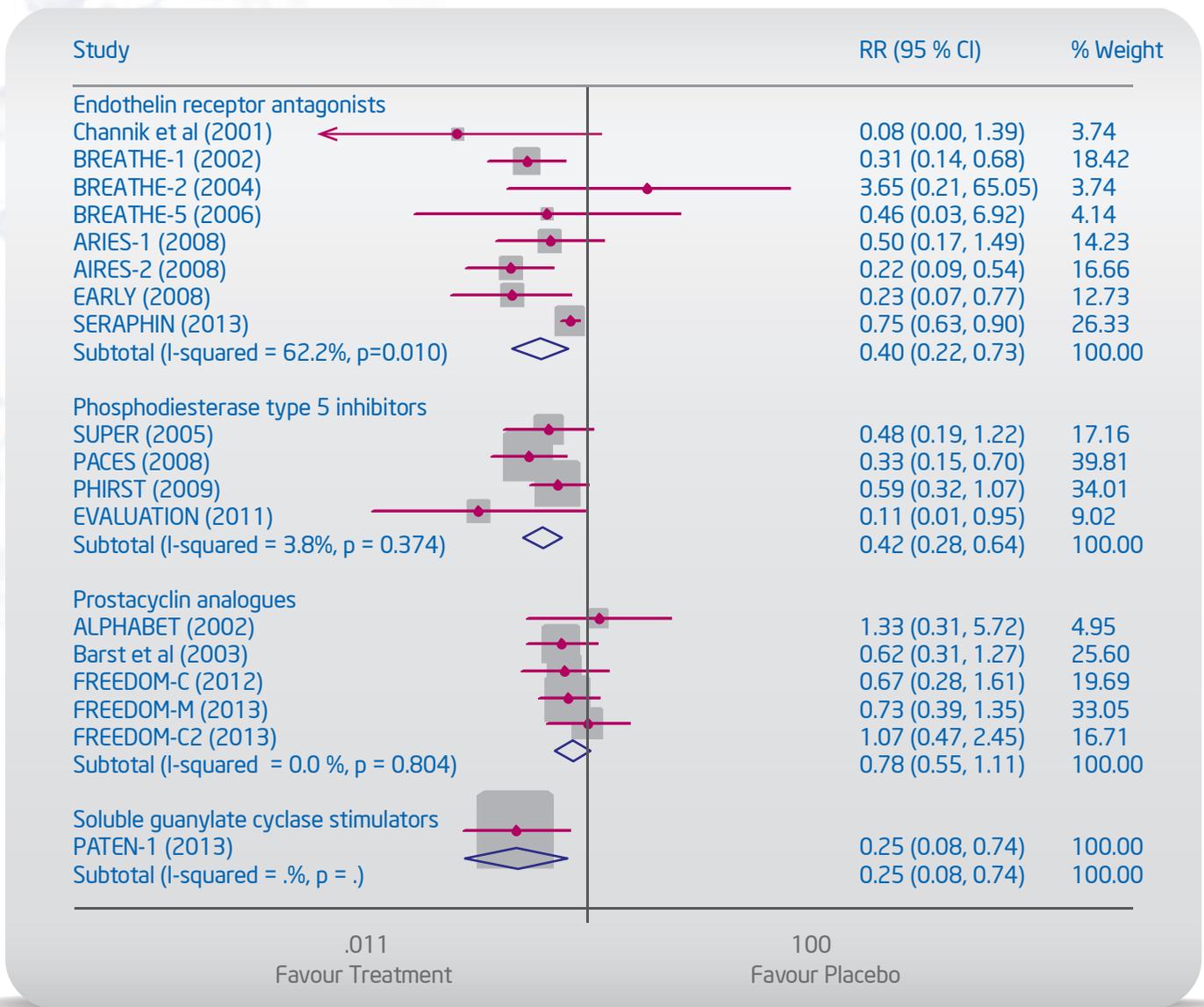


Figura 16. Diagrama de los efectos de los tratamientos orales para hipertensión pulmonar en el empeoramiento clínico. RR: riesgo relativo¹⁴⁶.

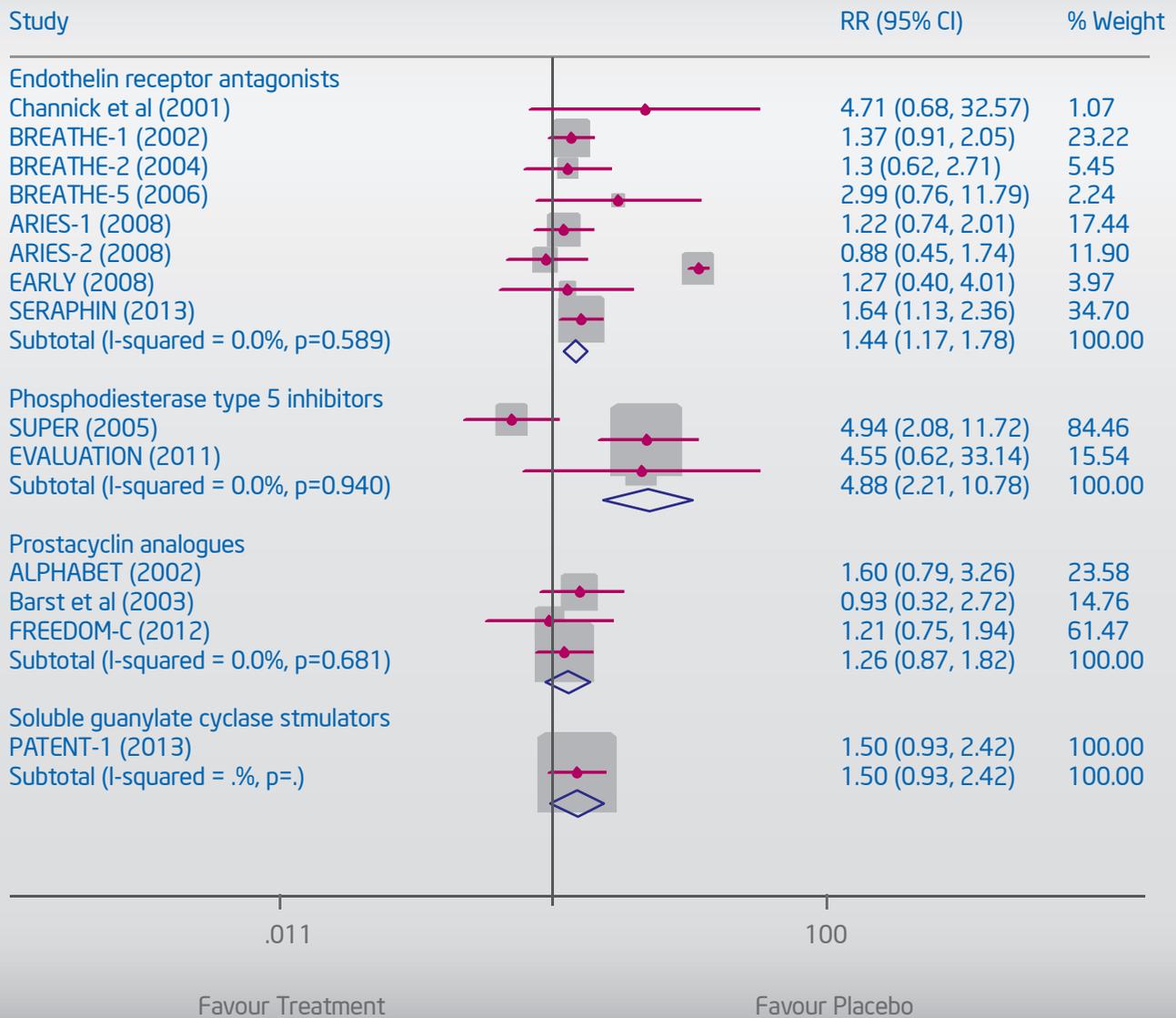


Figura 17. Diagrama de los efectos de los tratamientos orales para la hipertensión pulmonar sobre la clase funcional.
 RR: riesgo relativo¹⁴⁶.

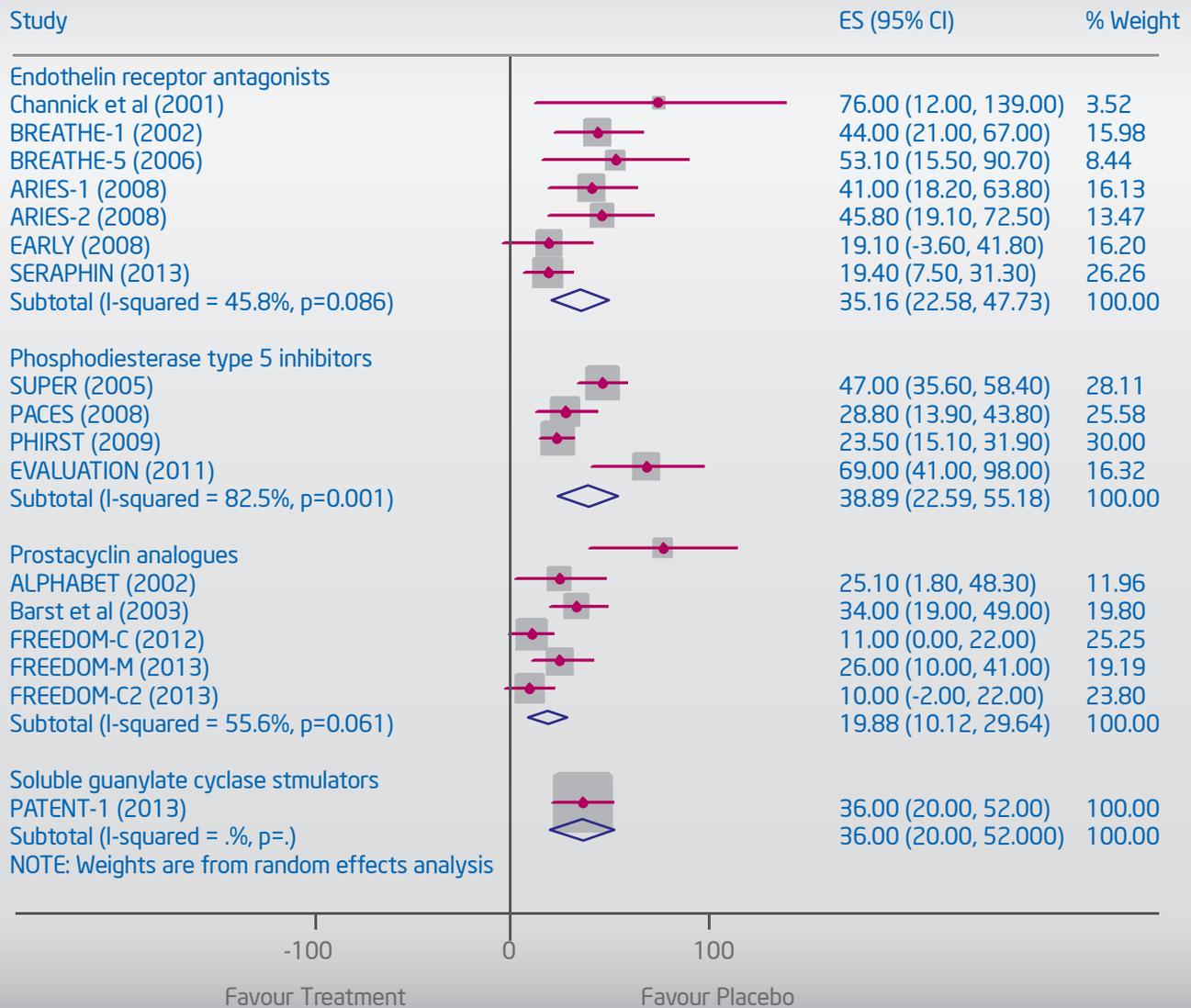


Figura 18. Diagrama de los efectos de los tratamientos orales para la hipertensión pulmonar sobre la distancia recorrida en la PC6M.
 ES: efecto del tamaño¹⁴⁶.

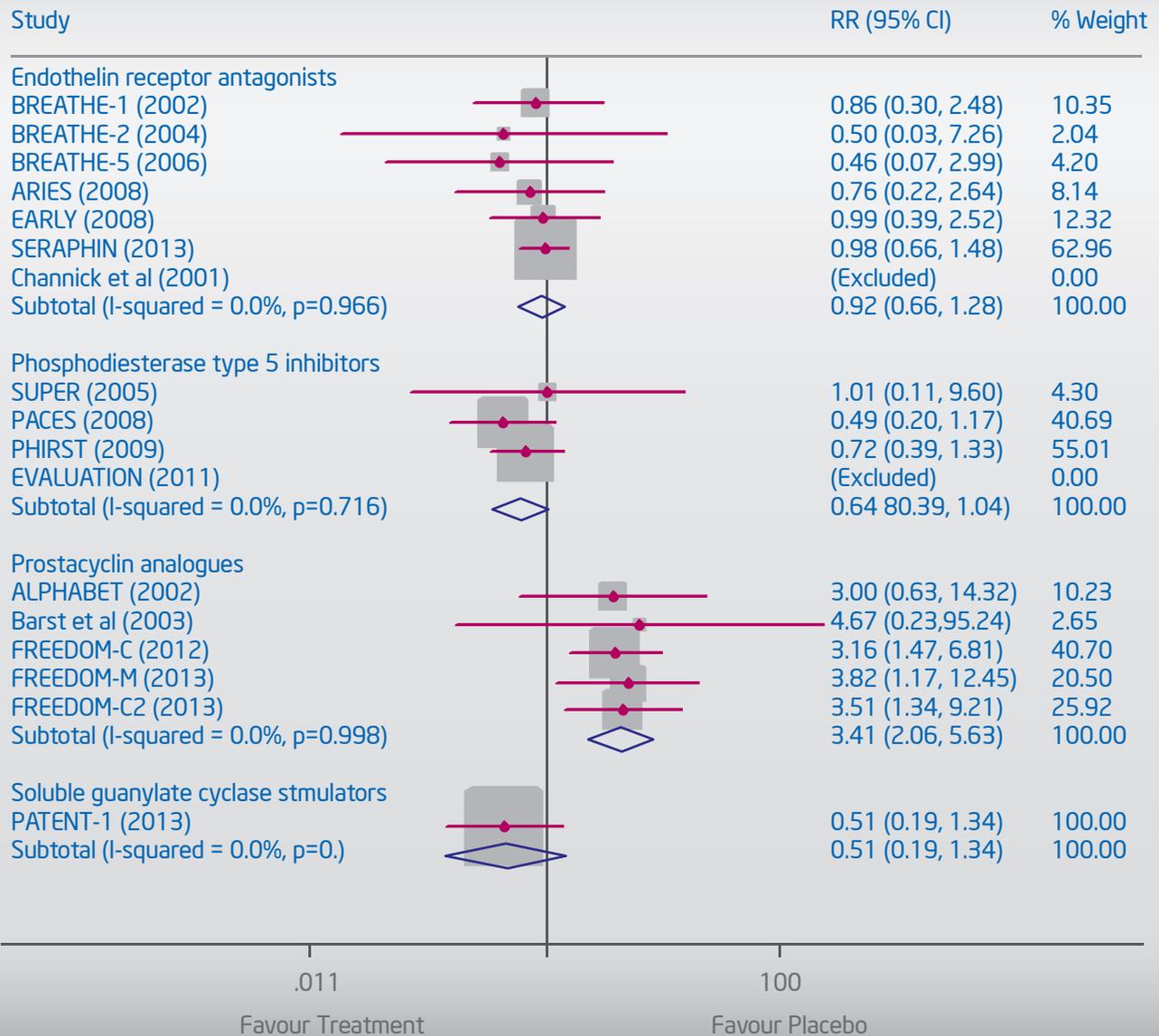


Figura 19. Diagrama de los retiros por efectos adversos de los tratamientos orales para hipertensión pulmonar. RR: riesgo relativo¹⁴⁶.

Tabla 12. Recomendaciones para la terapia específica de hipertensión pulmonar con antagonistas de receptores de endotelina-1 acorde con las clases funcionales de la OMS¹⁵².

	Clasificación funcional (OMS)			Ventajas	Desventajas
	II	III	IV		
Ambrisentan	I-A/B	I-A/B	Ila-C	Bajo riesgo de hepatotoxicidad comparado con bosentan. Efectos adversos escasos. Baja interacción medicamentosa.	Costo. Riesgo de retención de líquidos mayor que otros antagonistas de endotelina-1.
Bosentan	I-A/B	I-A/B	Ila-C	Mayor experiencia clínica. Ensayos clínicos en enfermedad congénita e hipertensión pulmonar, y en HAPVIH. Efectos adversos escasos.	Costo. Es inductor del citocromo P-450 isoenzimas CYP3A4 y CYP 2C9 y es metabolizado por CYP3A4.
Macitentan	I-A/B	I-A/B	Ila-C	Información de tratamiento a largo tiempo en un ensayo clínico frente a placebo. Eficacia confirmada cuando se adiciona a la terapia estándar de hipertensión pulmonar.	Costo. Riesgo potencial de anemia.

Tabla basada en el algoritmo de tratamiento actualizado propuesto en el 5° Simposio Mundial de hipertensión pulmonar¹⁵³. Las recomendaciones se basan en la evidencia y/o acuerdo general de que un tratamiento o procedimiento dado es beneficioso, útil y efectivo (Clase I); o evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del procedimiento o tratamiento dado, aunque el peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia (Clase IIa). El nivel de evidencia incluye los datos derivados de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o meta análisis (A), los datos derivados de un único ensayo clínico aleatorio o grandes estudios no aleatorios (B) o el consenso de la opinión de los expertos y/o estudios pequeños, estudios retrospectivos o registros (C).

ensayos de comparación directa aleatorios, doble ciego con los antagonistas de receptores de ET-1 disponibles. Sin embargo, en la práctica clínica, los efectos del tratamiento con antagonistas de receptores de ET-1 duales y selectivos parecen comparables.

14.10 Recomendaciones para la terapia específica de la hipertensión pulmonar

Se ha establecido una serie de recomendaciones para usar adecuadamente los antagonistas de receptores de ET-1 según la clase funcional. Bosentan es el fármaco mejor estudiado de este grupo farmacológico, con la más amplia experiencia

clínica en el manejo de las diferentes formas de la enfermedad (Tabla 12).

14.11 Estudios de bosentan y otros antagonistas de receptores de endotelina-1 (ET-1)

Es evidente que con el paso del tiempo se han ido desarrollando estudios con rigor científico que involucran tanto a bosentan como a otros antagonistas de receptores de ET-1, convirtiéndose en alternativas indispensables para el tratamiento de la hipertensión pulmonar (Tabla 13).

Tabla 13. Estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con antagonistas de receptores de endotelina-1

Estudio	Medicamentos del estudio	Población de pacientes	Duración	Objetivo final primario	Otros resultados del tratamiento activo
Channick y col ¹³⁷ .	Bosentan 125 mg dos veces al día o placebo.	n=32; CF III con HAP primaria o HAP secundaria a esclerodermia.	12 semanas	PCGM: mejora 76 m vs placebo.	Índice cardiaco y CF mejoraron, junto con disminución de la RVP y el índice de disnea de Borg*.
BREATHE-1 ¹⁰⁹	Bosentan 125 ó 250 mg dos veces al día o placebo.	n=213; CF III ó IV con HAP primaria o HAP asociada con enfermedades del tejido conectivo.	16 semanas	PCGM: mejora 44 m vs placebo.	Mejoría en la CF, disminución del índice de disnea de Borg. Eficacia comparable se evidenció con 2 dosis de bosentan, dosis más altas se asocian a aumento de transaminasas. Todos los beneficios fueron mantenidos en un subgrupo de 48 pacientes seguidos por 28 semanas, excepto por mejora de la CF, que era comparable entre grupos.
EARLY ¹¹⁰	Bosentan 125 mg dos veces al día o placebo.	n=177; CF II con HAP primaria o HAP secundaria.	6 meses	PCGM: mejora 19 m vs placebo (p=0,08). Reduce la RVP 23%.	Disminución en el tiempo hasta el empeoramiento clínico de 77%, menor incidencia de empeoramiento de la CF, mejoras en todos los parámetros hemodinámicos significativamente favorecidos con bosentan, pero el índice de disnea de Borg no se modificó. Elevación de las transaminasas hepáticas ocurrió en el 8% de los pacientes (placebo: 3%).
ARIES-1 ¹⁵⁵	Ambrisentan 5 mg ó 10 mg una vez al día o placebo.	n=201; CF I, II, III ó IV con HAP primaria o HAP secundaria.	12 semanas	PCGM: mejora 31 m (5 mg) y 51 m (10 mg) vs placebo (ambos p=0,01).	Mayor tiempo hasta el empeoramiento clínico, pero no estadísticamente significativo. Significativas mejoras en la CF y en el índice de disnea de Borg, pero no en la calidad de vida; sin elevaciones de las transaminasas hepáticas.
ARIES-2 ¹⁵⁶	Ambrisentan 2,5 mg ó 5 mg una vez al día o placebo.	n=192; CF I, II, III ó IV con HAP primaria o HAP secundaria.	12 semanas	PCGM: mejora 32 m (2,5 mg) y 59 m (5 mg) vs placebo (ambos p=0,05).	Significativamente más tiempo en llegar al empeoramiento clínico y una mejor calidad de vida. Reducción en el índice de disnea de Borg; pero no hay mejora significativa en la CF; y sin elevaciones de las transaminasas hepáticas.
ARIES-E ¹⁵⁷	Ambrisentan 2,5 mg, 5 mg ó 10 mg una vez al día o placebo.	n=383; CF I, II, III ó IV con HAP primaria o HAP secundaria.	2 años	PCGM: mejora 7 m (2,5 mg), 23 m (5 mg) y 28 m (10 mg) vs placebo (p=0,05 para 5 mg y 10 mg).	Más tiempo en llegar al empeoramiento clínico: 72% y mejora en la sobrevida: 88% (todos los grupos combinados). Aminotransferasas >3 veces el límite superior normal: 2% por año, 12 pacientes experimentaron tal evento y 2 abandonaron el tratamiento.
BENEFIT ¹²¹	Bosentan 62,5 mg cada 12 horas, aumentando a 125 mg cada 12 horas luego de 4 semanas vs placebo.	n=157; CF II-IV HPTC no quirúrgicos o con hipertensión pulmonar residual.	16 semanas	Reducción significativa de la RVP en la HPTC. No se modificó significativamente la PCGM a las 16 semanas.	Mejoría en los parámetros hemodinámicos sin relación paralela a la mejoría de la CF.
FUTURE-I ¹¹⁵	Bosentan 2 a 4 mg/kg dos veces al día durante 4 semanas seguido de 4 mg/kg dos veces al día.	n=36 HAPI niños entre 2 y 11 años.	12 semanas	La exposición a bosentan alcanza una meseta a dosis inferiores en niños vs adultos.	Desarrollo de la farmacocinética en población pediátrica.
SERAPHIN ¹³⁷	Macitentan 3 mg, macitentan 10 mg o placebo.	n=742 con HAPI o hereditaria, relacionada con conectivopatía, cardiopatía congénita con shunt sistémico pulmonar reparado, HIV o por exposición a drogas o toxinas.	115 semanas	Reducción cercana a 50% del riesgo de muerte (dosis de 10 mg) y hospitalización relacionadas con HAP.	Mejoría en la PCGM en el grupo de macitentan: aumento medio corregido de 22 metros.

* El índice de disnea de Borg es una medida de la disnea percibida; los rangos de escala son entre 0 y 10, este último para indicar una profunda disnea. PCGM: prueba de caminata de 6 minutos; CF: clase funcional; HAP: hipertensión arterial pulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar; HAPI: hipertensión arterial pulmonar idiopática; HPTC: hipertensión pulmonar por tromboembolismo crónico; CF: capacidad funcional

15. Bosentan MK®

Categoría

Antagonista de los receptores de endotelina. Vasodilatador.

Forma Farmacéutica

Tableta cubierta ranurada.

Composición

Cada tableta cubierta contiene bosentan monohidratado equivalente a bosentan 62.5 mg, excipientes c.s.

Cada tableta cubierta contiene bosentan monohidratado equivalente a bosentan 125 mg, excipientes c.s.

15.1 Descripción

Bosentan ha sido la primera molécula sintetizada de un nuevo grupo de medicamentos con efecto antagónico sobre los receptores de ET-1. Es usado en el manejo de la HAP, por disminución de la resistencia vascular tanto pulmonar como sistémica, con aumento del gasto cardíaco sin repercusión en la frecuencia cardíaca.

15.2 Farmacología

Bosentan es un antagonista dual no selectivo de los receptores de ET-1 A y B (ET_A y ET_B). Ha sido demostrado que su efecto mejora la capacidad hemodinámica y la capacidad de ejercicio en pacientes con HAP, por inhibición del efecto vasoconstrictor de la ET-1.

15.3 Farmacodinamia

Las endotelinas son una familia de poli-péptidos de 21 aminoácidos, con efectos directos en el tono vascular. La ET-1 es producida por el endotelio vascular en dirección contraria a la luz vascular del endotelio, hacia la célula muscular lisa vascular. Sus efectos son: incremento de los niveles intracitoplasmáticos de calcio libre, activación del aparato contráctil de las células musculares lisas, inducción en la remodelación vascular, hipertrofia de la túnica media, proliferación de los fibroblastos y efecto proinflamatorio con producción de citoquinas y quimiotácticos.

La unión de la ET-1 a sus receptores genera efectos vasoconstrictores y mitógenos. Los receptores ET_A se encuentran en las células musculares lisas, mientras que los receptores ET_B se localizan tanto en las células endoteliales como en las musculares lisas.

La concentración de la ET-1 se ve incrementada en diferentes trastornos cardiovasculares como en HAP, hipertensión arterial sistémica, insuficiencia cardíaca aguda y crónica, isquemia miocárdica, aterosclerosis y en algunas enfermedades del tejido conectivo.

Bosentan es un antagonista específico de los diferentes receptores de ET-1, compitiendo con la unión de la ET-1 y otros péptidos de endotelina.

15.4 Farmacocinética

15.4.1 Absorción

La biodisponibilidad de bosentan a partir del tracto gastrointestinal es alrededor de 50%. Tiene un pico de concentración plasmático alrededor de 3 a 5 horas después de la dosis oral.

15.4.2 Distribución

La unión a las proteínas plasmáticas oscila alrededor de 98%, uniéndose principalmente a la albumina. Tiene una vida media de 5,4 horas y un volumen de distribución de 18 litros.

15.4.3 Metabolismo

Bosentan es metabolizado en el hígado por la citocromo P450 por las isoenzimas CYP3A4 y CYP2C9. Forma tres metabolitos de los cuales uno es farmacológicamente activo. Bosentan es inductor directo de las isoenzimas CYP3A4 y CYP2C9, y estudios in vitro muestran inducción de la isoenzima CYP2C19 y la glicoproteína-P. Cultivos in vitro mostraron que bosentan no ejerce ningún efecto inhibitorio sobre diferentes isoenzimas de CYP, tales como 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1 y 3A4, por lo que no se considera que aumente la concentración de los medicamentos que metaboliza.

15.4.4 Eliminación

La eliminación se da por excreción biliar posterior al metabolismo hepático. Menos de 3% de la dosis administrada se presenta en orina.

15.5 Interacciones Farmacológicas

Debido a la inducción de las isoenzimas CYP2C9 y CYP3A4 de la citocromo P450 y, posiblemente, de la CYP2C19, las concentraciones de las sustancias metabolizadas por estas isoenzimas disminuirán cuando se administran de manera concomitante con bosentan, con posible disminución de la eficacia de estos medicamentos dado que bosentan es metabolizado por las isoenzimas CYP2C9 y CYP3A4 de la citocromo P450, su inhibición puede provocar aumento de la concentración plasmática.

No se ha estudiado la influencia de la inhibición única de la CYP2C9, por lo cual debe administrarse con precaución con medicamentos que la induzcan.

En los diferentes estudios clínicos en los cuales se ha documentado la acción de bosentan y su eficacia clínica se han evidenciado diversas interacciones farmacológicas como las que vemos a continuación.

15.5.1 Ciclosporina A

La administración conjunta de bosentan y ciclosporina A está contraindicada. Cuando se administraron concomitantemente, las concentraciones mínimas iniciales de bosentan fueron aproximadamente 30 veces más elevadas que las administradas como monoterapia. El mecanismo de esta interacción propuesto probablemente sea la inhibición por la ciclosporina de ciertas proteínas transportadoras de bosentan al hepatocito. Las concentraciones plasmáticas de ciclosporina A disminuyeron aproximadamente 50%, probablemente por la inducción de la CYP3A4 a través de bosentan.

15.5.2 Digoxina

La administración conjunta de bosentan y digoxina produjo una disminución en el AUC, $C_{m\acute{a}x}$ y $C_{m\acute{i}n}$ de

digoxina en un 12%, 9% y 23%, respectivamente. El mecanismo de esta interacción puede ser la inducción de la glicoproteína-P. Es poco probable que esta interacción tenga relevancia clínica.

15.5.3 Epoprostenol

Existe evidencia limitada (estudios AC-052-356, BREATHE-3) que sugiere una baja probabilidad de interacción farmacológica entre bosentan y epoprostenol, al mostrar que, tanto tras la administración de dosis única y de dosis múltiples, los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC de bosentan fueron similares en pacientes con o sin infusión continua de epoprostenol.

15.5.4 Fluconazol

La administración conjunta de fluconazol y bosentan inhibe principalmente la CYP2C9 y, en cierta medida, la CYP3A4, pudiendo resultar en elevación de las concentraciones plasmáticas de bosentan. Por ende, no se recomienda esta combinación.

Igualmente, no se recomienda la administración concomitante de bosentan con inhibidores potentes de la CYP3A4, como itraconazol, o con inhibidores de la CYP2C9, como voriconazol.

15.5.5 Glibenclamida

La administración conjunta de glibenclamida con 125 mg de bosentan dos veces al día durante 5 días disminuyó las concentraciones plasmáticas de glibenclamida (metabolizado por la CYP3A4) en 40%, con disminución del efecto hipoglucemiante. Las concentraciones plasmáticas de bosentan también disminuyeron 29%. Además, se observó un mayor riesgo de aumento de las aminotransferasas en pacientes tratados con este tratamiento concomitante. Tanto la glibenclamida como el bosentan inhiben la bomba exportadora de sales biliares, lo cual podría explicar la elevación de las aminotransferasas. Se recomienda evitar esta combinación.

15.5.6 Lopinavir/Ritonavir (otros inhibidores de la proteasa potenciados por ritonavir)

La administración conjunta de bosentan 125 mg dos veces al día y lopinavir/ritonavir 400+100 mg dos veces al día durante 9,5 días en voluntarios sanos mostró concentraciones de bosentan 48 veces superiores a las administradas en monoterapia. Esta interacción se debe a la inhibición, producida por el ritonavir, sobre la captación mediada por proteínas en el hepatocito y sobre la CYP3A4. Se debe valorar la tolerabilidad del paciente a bosentan cuando se administre concomitantemente a lopinavir/ritonavir u otro inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir. Se recomienda una valoración adecuada dentro del tratamiento del VIH.

15.5.7 Otros agentes antirretrovirales

Debe enfatizarse que debido a la elevada hepatotoxicidad de nevirapina, podría sumarse a la toxicidad hepática de bosentan por lo cual no se recomienda esta combinación.

No existe información disponible para otros agentes antirretrovirales.

15.5.8 Simvastatina

La administración conjunta de simvastatina y 125 mg de bosentan dos veces al día durante 5 días redujo las concentraciones plasmáticas de simvastatina y de su metabolito activo, el β -hidroxiácido, en 34% y 46%, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas de bosentan permanecieron estables. Debe realizarse control de colesterol plasmático para ajustar las dosis.

15.5.9 Ketoconazol

La administración conjunta durante 6 días de ketoconazol y 62,5 mg de bosentan dos veces al día produjo un aumento de dos veces las concentraciones plasmáticas de bosentan. Sin embargo, *in vivo* las concentraciones plasmáticas de bosentan permanecen estables, por lo cual clínicamente no es necesario ajustar la dosis de bosentan.

15.5.10 Rifampicina

La administración conjunta de bosentan y rifampicina (potente inductor de las CYP2C9 y CYP3A4) durante 7 días produjo un descenso de 58% en las concentraciones plasmáticas de bosentan, incluso llegando a alcanzar casi 90% en algunos casos. Su uso concomitante no está recomendado.

No hay evidencia para otros inductores de la CYP3A4 tales como, carbamazepina, fenobarbital o fenitoína, pero se considera que su administración concomitante induce una reducción de la exposición sistémica a bosentan. No es posible excluir una reducción clínicamente significativa de la eficacia.

15.5.11 Tacrolimus o Sirolimus

La administración conjunta de estos inmunosupresores no ha sido estudiada en humanos. Sin embargo, la administración concomitante puede producir un incremento en las concentraciones plasmáticas de bosentan, tal como se ha visto con la administración concomitante con ciclosporina A. La administración concomitante con bosentan puede producir una reducción en la concentración plasmática de tacrolimus y sirolimus. Por lo tanto, no se recomienda el uso conjunto. Si se considera prudente la administración conjunta deberán controlarse la aparición de eventos adversos.

15.5.12 Sildenafil

La administración conjunta de 125 mg de bosentan dos veces al día y 80 mg de sildenafil tres veces al día a voluntarios sanos durante 6 días redujo 63% el AUC de sildenafil y aumentó 50% el AUC de bosentan. Se recomienda precaución en la administración conjunta.

15.5.13 Warfarina

La administración conjunta de warfarina y bosentan a dosis de 500 mg dos veces al día durante 6 días redujo las concentraciones plasmáticas de warfarina 29% y de r-warfarina 38%. La experiencia clínica en la administración conjunta de bosentan y warfarina en pacientes con HAP

no produjo cambios clínicos relevantes en el INR o en la concentración de bosentan. Sin embargo, la frecuencia de cambios en la dosis de warfarina durante los estudios con fluctuaciones en el INR o la consecuencia de reacciones adversas fue similar entre los pacientes tratados con bosentan y placebo. No es necesario ajustar la dosis de warfarina u otros anticoagulantes orales cuando se inicia el tratamiento con bosentan. Sin embargo, se recomienda intensificar el control de los valores del INR, especialmente durante la introducción de bosentan y en el periodo de incremento de dosis.

15.5.14 Anticonceptivos orales

La administración concomitante de bosentan, a dosis de 125 mg dos veces al día durante 7 días, con una dosis única de un anticonceptivo oral que contenía 1 mg de noretisterona y 35 microgramos de etinilestradiol provocó una disminución de 14% y 31% en el AUC de noretisterona y de etinilestradiol, respectivamente, pudiendo llegar incluso a superar 50%. Por esta razón, los anticonceptivos orales no se consideran tratamientos seguros al usarlos con bosentan.

15.6 Sobredosis

La literatura reporta dosis administradas en voluntarios sanos hasta 2.400 mg en dosis única sin eventos adversos serios. Igualmente, hay reporte terapéutico de 2.000 mg/día durante dos meses con un único reporte de evento adverso: cefalea leve a moderada.

Hay reporte de sobredosis de 10.000 mg en un adolescente varón, quien presentó náuseas, vómito, hipotensión, mareos, sudoración, visión borrosa y alteración hemodinámica que requirió soporte. El individuo se recuperó a las 24 horas.

15.7 Toxicidad

Bosentan ha mostrado tener efecto teratogénico de malformaciones de cabeza, cara y grandes vasos en ratones que alcanzaron dosis plasmáticas 1,5 veces las alcanzadas en humanos.

15.8 Mutagenicidad

Las pruebas de genotoxicidad con bosentan han resultado negativas.

15.9 Oncogenicidad

Los estudios de carcinogenicidad a dos años de exposición en ratones mostraron resultados positivos en machos y negativos en hembras. A concentraciones plasmáticas 2 a 4 veces superiores a las terapéuticas en seres humanos se presentaron carcinomas y adenomas hepatocelulares. A concentraciones plasmáticas 9 a 14 veces superiores a las terapéuticas en seres humanos se presentó un aumento significativo en la incidencia combinada de carcinomas y adenomas de células foliculares de tiroides.

15.10 Fertilidad

No hubo efectos en la fertilidad de ratas a dosis altas entre 21 y 43 veces en machos y hembras, respectivamente. No hubo alteraciones en el recuento, movilidad y viabilidad de los espermatozoides, ni en el apareamiento o fertilidad, así como tampoco en el desarrollo del embrión antes y después de la implantación.

15.11 Embarazo

Categoría D: No hay datos confiables del uso de bosentan en mujeres embarazadas. El riesgo en los seres humanos es desconocido. Los estudios en animales han demostrado un efecto tóxico manifestado por la teratogénesis y la embriogénesis. Se contraindica su uso en el embarazo.

15.12 Lactancia

No hay estudios en seres humanos. Se contraindica su uso durante la lactancia.

15.13 Población pediátrica

La seguridad y la efectividad de bosentan han sido establecidas en pacientes pediátricos bajo dos estudios farmacocinéticos, BREATHE-3 y FUTURE-1.

En BREATHE-3 se tomó una muestra de 19 pacientes pediátricos con hipertensión pulmonar, tratados con 2 mg/kg cada 12 horas por 12 semanas.

Para el FUTURE-1 se tomó una muestra de 36 pacientes pediátricos entre 2 y 11 años de edad con hipertensión pulmonar, tratados con 2 mg/kg cada 12 horas durante 4 semanas, con posterior dosis de 4 mg/kg cada 12 horas por 12 semanas.

En estos estudios se evidencia que se requiere una dosis inferior en pacientes pediátricos a la requerida en adultos para alcanzar la concentración terapéutica. Dosis superiores a 2 mg/kg no resultan en una mayor exposición por elevación plasmática en estos pacientes, por lo cual es poco probable que dosis superiores sean eficaces.

Solo hay experiencia clínica limitada en pacientes pediátricos por debajo de los dos años de edad.

15.14 Población geriátrica

No es necesario realizar ajustes de la dosis en poblaciones etarias mayores a los 65 años.

15.15 Pacientes con disfunción renal

Se considera que no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia renal grave, las concentraciones plasmáticas de bosentan pueden disminuir aproximadamente 10%; sus metabolitos pueden llegar al doble en comparación con sujetos sanos. No hay evidencia clínica sobre la experiencia de pacientes sometidos a diálisis, pero dada la alta fijación a las proteínas (más de 98%), no se espera que bosentan se elimine a la circulación de forma significativa mediante diálisis. No se recomienda realizar ajustes de dosis en pacientes que están siendo sometidos a diálisis.

15.16 Pacientes con disfunción hepática

Bosentan está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave (Child-Pugh clase B o C).

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con

insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A), dado que no se han observado cambios relevantes en la farmacocinética.

En los ensayos clínicos existentes se han observado elevaciones de las aminotransferasas (tres veces el límite superior) en 11% de los pacientes tratados con bosentan. Estas elevaciones se han asociado con elevación de las bilirrubinas sin evidencia de obstrucción biliar en el 0.2%. No está claro el mecanismo de esta alteración, pero se cree que se presenta por la inhibición competitiva de la eliminación de las sales biliares en los hepatocitos. Estos efectos pueden revertirse mientras se continúa el tratamiento con las dosis de mantenimiento o con reducción de las dosis, pero puede ser necesario la interrupción o suspensión del tratamiento. Se han reportado casos raros de cirrosis hepática o insuficiencia hepática. El riesgo de presentar alteraciones hepáticas aumenta cuando se administran concomitantemente sustancias que inhiben la bomba exportadora de sales biliares como ciclosporina A, glibenclamida o la rifampicina.

Se recomienda evaluar los valores de aminotransferasas hepáticas antes de iniciar el tratamiento y después de ciertos periodos mensuales durante el tratamiento con bosentan. Se recomienda evaluar los niveles de aminotransferasas dos semanas después de un ajuste de dosis.

Si aparecen síntomas clínicos como náuseas, vómitos, dolor abdominal, ictericia, somnolencia, fiebre artralgiás, mialgias o relacionados con lesión hepática, se indica la suspensión inmediata con la hospitalización correspondiente, y se descarta la re-introducción posterior de bosentan.

15.17 Monitorización de aminotransferasas (ALT/AST)

- ALT/AST mayor a 3 y menor a 5 veces el límite superior normal:
Confirmación con una nueva muestra. Si es confirmatoria se debe suspender o reducir la dosis. El control se debe realizar cada 2 semanas. Si los valores regresan a los valores previos al tratamiento, se considerará continuar el

- tratamiento según el *reinicio del tratamiento**.
- ALT/AST mayor a 5 y menor a 8 veces el límite superior normal:
Confirmación con una nueva muestra. Si es confirmatoria se indica suspensión y control de aminotransferasas cada 2 semanas. Si los valores regresan a los valores previos al tratamiento se considerará continuar el tratamiento según el *reinicio del tratamiento**.
 - ALT/AST mayores a 8 veces el límite superior normal:
Debe considerarse la suspensión y se descarta el inicio de bosentan nuevamente.

* *Reinicio del tratamiento: es considerado solo si los beneficios del tratamiento superan los riesgos potenciales y si los niveles de aminotransferasas están dentro de los valores previos al tratamiento. Los valores de aminotransferasas deben dosarse posteriormente a los tres días del reinicio, luego a las dos semanas y después según la monitorización descrita anteriormente.*

15.18 Indicaciones

Tratamiento de HAP en pacientes con diagnóstico de clase funcional II de la OMS con enfermedades del tejido conectivo, tratamiento de HAP en pacientes con diagnóstico de clase funcional III y IV idiopática, familiar, asociada con enfermedades del tejido conectivo, asociada con cardiopatía congénita, asociada con inmunodeficiencia viral y asociada con otros fármacos y toxinas en pacientes que no responden adecuadamente a la terapia tradicional. Úlceras digitales en pacientes con esclerosis sistémica.

15.19 Vía de Administración

Vía oral cada 12 horas, con o sin alimentos.

15.20 Dosificación

La terapéutica con bosentan debe iniciarse con dosis de 62,5 mg dos veces al día durante 4 semanas para luego aumentar a 125 mg dos veces al día. Dosis superiores a 125 mg no parecen conferir beneficio adicional suficiente que disminuya el riesgo de lesión hepática.

15.21 Contraindicaciones

En pacientes con hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de los componentes de su formulación. En embarazo: se debe asegurar durante el tratamiento las medidas que eviten el embarazo, pues malformaciones fetales se han informado en animales. Está contraindicado en pacientes con daño hepático moderado o severo, insuficiencia cardíaca. Su uso requiere realizar pruebas hepáticas previamente y luego cada mes durante el tiempo de su empleo.

15.22 Precauciones o advertencias

Aun no se ha establecido la eficacia de bosentan en pacientes con hipertensión pulmonar grave. Debe considerarse cambio de tratamiento si empeora el estado clínico.

El tratamiento con bosentan solo se debe iniciar si la presión arterial sistólica sistémica es mayor a 85 mmHg.

El tratamiento con bosentan, en los estudios clínicos y posteriores al lanzamiento comercial, se ha asociado según dosis dependiente a descensos en la concentración de hemoglobina. Se recomienda evaluar la concentración de hemoglobina antes de iniciar el tratamiento, luego mensualmente durante los 4 primeros meses y trimestralmente posteriormente. Si se observa el descenso se debe estudiar al paciente para establecer la causa y el tratamiento específico. En los estudios clínicos con bosentan los descensos de hemoglobina no han sido progresivos y se estabilizaron después de las 4 a 12 semanas posteriores al inicio del tratamiento. Su uso requiere realizar pruebas hepáticas antes de iniciar la terapia y mensualmente durante el tratamiento.

15.23 Eventos adversos

Los eventos adversos reportados en los ensayos clínicos con el uso de bosentan se definieron como eventos que ocurren en menos de 1% de los tratados con el medicamento y al menos 0,5% más que con el placebo. Las reacciones adversas

Bosentan

más frecuentes fueron cefalea (11,5%), edema y retención de líquidos (13,2%), trastornos de la función hepática (10,9%) y anemia y disminución de la hemoglobina (9,9%).

15.24 Presentaciones

Frasco por 60 tabletas cubiertas ranuradas de 62,5 mg

Frasco por 60 tabletas cubiertas ranuradas de 125 mg

15.25 Recomendaciones generales

Almacenar en lugar seco a temperatura inferior de 30°C. Mantener fuera del alcance de los niños. Medicamento con fórmula médica.

16. Bibliografía

1. Ferrera C, Vilacosta I. Protocolo diagnóstico y terapéutico de la hipertensión arterial pulmonar. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2013;11(44):2649-53.
2. Zaiman A, Fijalkowska I, Hassoun PM, Tudor RM. One hundred years of research in the pathogenesis of pulmonary hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2005;33(5):425-31.
3. Fishman AP. A century of pulmonary hemodynamics. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;170(2):109-13.
4. Michelakis ED. Pulmonary arterial hypertension: yesterday, today, tomorrow. *Circ Res*. 2014;115(1):109-14.
5. Hoepfer MM. [Pulmonary hypertension - historical development, current therapy and perspectives]. *Pneumologie*. 2010;64(9):577-82.
6. Zhu L, Wigle D, Hinek A, Kobayashi J, Ye C, Zuker M, et al. The endogenous vascular elastase that governs development and progression of monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats is a novel enzyme related to the serine proteinase adipsin. *J Clin Invest*. 1994;94(3):1163-71.
7. Galie N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009;30(20):2493-537.
8. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(17):1573-619.
9. Rosenkranz S. Pulmonary hypertension 2015: current definitions, terminology, and novel treatment options. *Clin Res Cardiol*. 2014.
10. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(9):1023-30.
11. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest*. 2010;137(2):376-87.
12. Lapa MS, Ferreira EV, Jardim C, Martins Bdo C, Arakaki JS, Souza R. [Clinical characteristics of pulmonary hypertension patients in two reference centers in the city of Sao Paulo]. *Rev Assoc Med Bras*. 2006;52(3):139-43.
13. Naval N. Epidemiología de la hipertensión pulmonar. *Insuf Card*. 2010;5(4):192-6.
14. Villaquiran C. [http.pmd - vol-22-1-3_g.pdf](http://pmd-vol-22-1-3_g.pdf). *Revista Colombiana de Neumología*. 2010;22(1):3-10.
15. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D34-41.
16. Naval N. Clasificación actual de la hipertensión pulmonar. *Insuf Card*. 2011;6(1):30-8.
17. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12 Suppl S):40s-7s.
18. Barbera JA, Escribano P, Morales P, Gomez MA, Oribe M, Martinez A, et al. [Standards of care in pulmonary hypertension. Consensus statement of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) and the Spanish Society of Cardiology (SEC)]. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(2):170-84.
19. Yuan JX, Rubin LJ. Pathogenesis of pulmonary arterial hypertension: the need for multiple hits. *Circulation*. 2005;111(5):534-8.
20. Le Pavec J, Humbert M, Mouthon L, Hassoun PM. Systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(12):1285-93.
21. Lambova S, Muller-Ladner U. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2010;9(11):761-70.
22. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, Corris PA, Gibbs JS, Vrapai F, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(2):151-7.
23. Jais X, Launay D, Yaici A, Le Pavec J, Tcherakian C, Sitbon O, et al. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum*. 2008;58(2):521-31.
24. Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J-L, Barberá JA, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2009;62(12):1464. e1-e58.
25. Roberts KE, Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, Trotter JF, Peter I, et al. Genetic risk factors for portopulmonary hypertension in patients with advanced liver disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(9):835-42.

26. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RA. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2000;6(4):443-50.
27. Degano B, Guillaume M, Savale L, Montani D, Jais X, Yaici A, et al. HIV-associated pulmonary arterial hypertension: survival and prognostic factors in the modern therapeutic era. *Aids*. 2010;24(1):67-75.
28. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation*. 2010;122(2):156-63.
29. Cicalini S, Almodovar S, Grilli E, Flores S. Pulmonary hypertension and human immunodeficiency virus infection: epidemiology, pathogenesis, and clinical approach. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(1):25-33.
30. Degano B, Yaici A, Le Pavec J, Savale L, Jais X, Camara B, et al. Long-term effects of bosentan in patients with HIV-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2009;33(1):92-8.
31. Duffels MG, Engelfriet PM, Berger RM, van Loon RL, Hoendermis E, Vriend JW, et al. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. *Int J Cardiol*. 2007;120(2):198-204.
32. Beghetti M. Fontan and the pulmonary circulation: a potential role for new pulmonary hypertension therapies. *Heart*. 2010;96(12):911-6.
33. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(1 Suppl):S43-54.
34. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2004;350(9):886-95.
35. Machado RF, Gladwin MT. Pulmonary hypertension in hemolytic disorders: pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest*. 2010;137(6 Suppl):30s-8s.
36. Reiter CD, Wang X, Tanus-Santos JE, Hogg N, Cannon RO, 3rd, Schechter AN, et al. Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease. *Nat Med*. 2002;8(12):1383-9.
37. Sarwat AK, Tag el Din MA, Bassiouni M, Ashmawi SS. Schistosomiasis of the lung. *J Egypt Soc Parasitol*. 1986;16(1):359-66.
38. Lapa M, Dias B, Jardim C, Fernandes CJ, Dourado PM, Figueiredo M, et al. Cardiopulmonary manifestations of hepatosplenischistosomiasis. *Circulation*. 2009;119(11):1518-23.
39. Andrade ZA, Andrade SG. Pathogenesis of schistosomal pulmonary arteritis. *Am J Trop Med Hyg*. 1970;19(2):305-10.
40. Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin Chest Med*. 2007;28(1):233-41, x.
41. Cottin V, Le Pavec J, Prevot G, Mal H, Humbert M, Simonneau G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J*. 2010;35(1):105-11.
42. Zisman DA, Ross DJ, Belperio JA, Saggar R, Lynch JP, 3rd, Ardehali A, et al. Prediction of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2007;101(10):2153-9.
43. Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1985;131(4):493-8.
44. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9337):895-900.
45. Alp S, Skrygan M, Schmidt WE, Bastian A. Sildenafil improves hemodynamic parameters in COPD--an investigation of six patients. *Pulm Pharmacol Ther*. 2006;19(6):386-90.
46. Galie N, Kim NH. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(7):571-6.
47. Hoeper MM, Barbera JA, Channick RN, Hassoun PM, Lang IM, Manes A, et al. Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(1 Suppl):S85-96.
48. Fartoukh M, Humbert M, Capron F, Maitre S, Parent F, Le Gall C, et al. Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(1):216-23.
49. Humbert M, Labrune P, Sitbon O, Le Gall C, Callebort J, Herve P, et al. Pulmonary arterial hypertension and type-I glycogen-storage disease: the serotonin hypothesis. *Eur Respir J*. 2002;20(1):59-65.
50. Chin KM, Kim NH, Rubin LJ. The right ventricle in pulmonary hypertension. *Coron Artery Dis*. 2005;16(1):13-8.
51. Abraham WT, Reynolds MV, Gottschall B, Badesch DB, Wynne KM, Groves BM, et al. Importance of angiotensin-converting enzyme in pulmonary hypertension. *Cardiology*. 1995;86 Suppl 1:9-15.
52. Delgado JF, Conde E, Sanchez V, Lopez-Rios F, Gomez-Sanchez MA, Escribano P, et al. Pulmonary vascular remodeling in

- pulmonary hypertension due to chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2005;7(6):1011-6.
53. Hassoun PM, Mouthon L, Barbera JA, Eddahibi S, Flores SC, Grimminger F, et al. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(1 Suppl):S10-9.
 54. Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension--not so rare after all. *N Engl J Med.* 2004;350(22):2236-8.
 55. Machado RD, Aldred MA, James V, Harrison RE, Patel B, Schwalbe EC, et al. Mutations of the TGF-beta type II receptor BMPR2 in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat.* 2006;27(2):121-32.
 56. Sztrymf B, Coulet F, Girerd B, Yaici A, Jais X, Sitbon O, et al. Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in carriers of BMPR2 mutation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(12):1377-83.
 57. Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, Morgan NV, Atkinson C, Winship I, et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med.* 2001;345(5):325-34.
 58. Eddahibi S, Chaouat A, Morrell N, Fadel E, Fuhrman C, Bugnet AS, et al. Polymorphism of the serotonin transporter gene and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation.* 2003;108(15):1839-44.
 59. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, Silingardi M, Poggio R, Taliani MR, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest.* 2006;130(1):172-5.
 60. Chazova I, Loyd JE, Zhdanov VS, Newman JH, Belenkov Y, Meyrick B. Pulmonary artery adventitial changes and venous involvement in primary pulmonary hypertension. *Am J Pathol.* 1995;146(2):389-97.
 61. Wagenvoort CA, Wagenvoort N. Smooth muscle content of pulmonary arterial media in pulmonary venous hypertension compared with other forms of pulmonary hypertension. *Chest.* 1982;81(5):581-5.
 62. Hoffman JL, Rudolph AM, Heymann MA. Pulmonary vascular disease with congenital heart lesions: pathologic features and causes. *Circulation.* 1981;64(5):873-7.
 63. Yamaki S, Wagenvoort CA. Plexogenic pulmonary arteriopathy: significance of medial thickness with respect to advanced pulmonary vascular lesions. *Am J Pathol.* 1981;105(1):70-5.
 64. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest.* 2012;142(2):448-56.
 65. Subias PE, Mir JAB, Suberviola V. Evaluación diagnóstica y pronóstica actual de la hipertensión pulmonar. *Revista española de cardiología.* 2010;63(5):583-96.
 66. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(12 Suppl S):5s-12s.
 67. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, Kempf T, Schaefer A, Knapp JM, et al. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J.* 2007;153(1):127-32.
 68. Runo JR, Loyd JE. Primary pulmonary hypertension. *Lancet.* 2003;361(9368):1533-44.
 69. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, Di Salvo G, Badagliacca R, Cirillo AP, et al. Pulmonary Arterial Hypertension: The Key Role of Echocardiography. *Echocardiography.* 2014.
 70. Mikami T, Kudo T, Sakurai N, Sakamoto S, Tanabe Y, Yasuda H. Mechanisms for development of functional tricuspid regurgitation determined by pulsed Doppler and two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol.* 1984;53(1):160-3.
 71. Arkles JS, Opatowsky AR, Ojeda J, Rogers F, Liu T, Prassana V, et al. Shape of the right ventricular Doppler envelope predicts hemodynamics and right heart function in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(2):268-76.
 72. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Housten-Harris T, Champion HC, Girgis RE, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(7):615-21.
 73. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med.* 2007;48(5):680-4.
 74. Soto FJ, Kleczka J. Cardiopulmonary hemodynamics in pulmonary hypertension: pressure tracings, waveforms, and more. *Advances in pulmonary hypertension.* 2008;7:387-92.
 75. Rich S, Kieras K, Hart K, Groves BM, Stobo JD, Brundage BH. Antinuclear antibodies in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1986;8(6):1307-11.
 76. Satoh M, Aso K, Nakayama T, Naoi K, Ikehara S, Uchino Y, et al. Autoimmune thyroid disease in children and adolescents with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circ J.* 2010;74(2):371-4.
 77. McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2006;114(13):1417-31.
 78. Galie N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2009;30(4):394-403.

79. Arena R, Lavie CJ, Milani RV, Myers J, Guazzi M. Cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary arterial hypertension: an evidence-based review. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29(2):159-73.
80. Casserly B, Klinger JR. Brain natriuretic peptide in pulmonary arterial hypertension: biomarker and potential therapeutic agent. *Drug Des Devel Ther.* 2009;3:269-87.
81. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet.* 1981;1(8222):681-6.
82. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med.* 1980;93(3):391-8.
83. Ashutosh K, Dunsky M. Noninvasive tests for responsiveness of pulmonary hypertension to oxygen. Prediction of survival in patients with chronic obstructive lung disease and cor pulmonale. *Chest.* 1987;92(3):393-9.
84. Keogh AM, Mayer E, Benza RL, Corris P, Darteville PG, Frost AE, et al. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(1 Suppl):S67-77.
85. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, King GA, Bernard GR, Groves BM, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1992;327(2):70-5.
86. Zheng Y, Yang T, Chen G, Hu E, Gu Q, Xiong C. Prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of survival outcomes. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(1):13-21.
87. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000;132(6):425-34.
88. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation.* 1999;99(14):1858-65.
89. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, Morse JH, Deng Z, Knowles JA, et al. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(10):1433-9.
90. Krowka MJ, Frantz RP, McGoon MD, Severson C, Plevak DJ, Wiesner RH. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin): A study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology.* 1999;30(3):641-8.
91. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(6):800-4.
92. Chaumais MC, Guignabert C, Savale L, Jais X, Boucly A, Montani D, et al. Clinical Pharmacology of Endothelin Receptor Antagonists Used in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2014.
93. Galie N, Hoeper MM, Gibbs JSR, Simonneau G. Liver toxicity of sitaxentan in pulmonary arterial hypertension. 2011.
94. Beghetti M, Wacker Bou Puigdefabregas J, Merali S. Sildenafil for the treatment of pulmonary hypertension in children. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2014;12(10):1157-84.
95. Zárate JS, Carrillo A, Córdova J, Guerra MLM. Tratamiento no farmacológico de la hipertensión arterial pulmonar. Alternativas de intervencionismo y cirugía. *Contenido Contents.* 2006;65(1):68.
96. Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2004;351(16):1655-65.
97. Galie N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higenbottam T, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2004;25(24):2243-78.
98. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature.* 1988;332(6163):411-5.
99. Nootens M, Kaufmann E, Rector T, Toher C, Judd D, Francis GS, et al. Neurohormonal activation in patients with right ventricular failure from pulmonary hypertension: relation to hemodynamic variables and endothelin levels. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(7):1581-5.
100. Rubens C, Ewert R, Halank M, Wensel R, Orzechowski HD, Schultheiss HP, et al. Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. *Chest.* 2001;120(5):1562-9.
101. Grigioni F, Potena L, Galie N, Fallani F, Bigliardi M, Coccolo F, et al. Prognostic implications of serial assessments of pulmonary hypertension in severe chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25(10):1241-6.
102. Montani D, Souza R, Binkert C, Fischli W, Simonneau G, Clozel M, et al. Endothelin-1/endothelin-3 ratio: a potential prognostic factor of pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2007;131(1):101-8.
103. Levin ER. Endothelins. *N Engl J Med.* 1995;333(6):356-63.
104. Davie N, Haleen SJ, Upton PD, Polak JM, Yacoub MH, Morrell NW, et al. ET(A) and ET(B) receptors modulate the proliferation of human pulmonary artery smooth muscle cells. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(3):398-405.

105. Kedzierski RM, Yanagisawa M. Endothelin system: the double-edged sword in health and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2001;41:851-76.
106. Dingemans J, van Giersbergen PL. Clinical pharmacology of bosentan, a dual endothelin receptor antagonist. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(15):1089-115.
107. Gabler NB, French B, Strom BL, Liu Z, Palevsky HI, Taichman DB, et al. Race and sex differences in response to endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2012;141(1):20-6.
108. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2001;358(9288):1119-23.
109. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2002;346(12):896-903.
110. Galie N, Rubin L, Hoeper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371(9630):2093-100.
111. Sitbon O, Gressin V, Speich R, Macdonald PS, Opravil M, Cooper DA, et al. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(11):1212-7.
112. Dingemans J, van Giersbergen PL, Patat A, Nilsson PN. Mutual pharmacokinetic interactions between bosentan and lopinavir/ritonavir in healthy participants. *Antivir Ther.* 2010;15(2):157-63.
113. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RM, Lauer A, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation.* 2006;114(1):48-54.
114. Barst RJ, Ivy D, Dingemans J, Widlitz A, Schmitt K, Doran A, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;73(4):372-82.
115. Beghetti M, Haworth SG, Bonnet D, Barst RJ, Acar P, Fraisse A, et al. Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;68(6):948-55.
116. Rosenzweig EB, Ivy DD, Widlitz A, Doran A, Claussen LR, Yung D, et al. Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(4):697-704.
117. Ivy DD, Rosenzweig EB, Lemarie JC, Brand M, Rosenberg D, Barst RJ. Long-term outcomes in children with pulmonary arterial hypertension treated with bosentan in real-world clinical settings. *Am J Cardiol.* 2010;106(9):1332-8.
118. Maiya S, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. Response to bosentan in children with pulmonary hypertension. *Heart.* 2006;92(5):664-70.
119. Hislop AA, Moledina S, Foster H, Schulze-Neick I, Haworth SG. Long-term efficacy of bosentan in treatment of pulmonary arterial hypertension in children. *Eur Respir J.* 2011;38(1):70-7.
120. Beghetti M, Hoeper MM, Kiely DG, Carlsen J, Schwierin B, Segal ES, et al. Safety experience with bosentan in 146 children 2-11 years old with pulmonary arterial hypertension: results from the European Postmarketing Surveillance program. *Pediatr Res.* 2008;64(2):200-4.
121. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(25):2127-34.
122. Becattini C, Manina G, Busti C, Gennarini S, Agnelli G. Bosentan for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: findings from a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2010;126(1):e51-6.
123. Nishikawa-Takahashi M, Ueno S, Kario K. Long-term advanced therapy with bosentan improves symptoms and prevents deterioration of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Life Sci.* 2014.
124. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galie N, Boonstra A, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J.* 2004;24(3):353-9.
125. Melot C, Hallemans R, Naeije R, Mols P, Lejeune P. Deleterious effect of nifedipine on pulmonary gas exchange in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1984;130(4):612-6.
126. Valerio G, Bracciale P, Grazia D'Agostino A. Effect of bosentan upon pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis.* 2009;3(1):15-21.
127. Stolz D, Rasch H, Linka A, Di Valentino M, Meyer A, Brutsche M, et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J.* 2008;32(3):619-28.
128. Minai OA, Chaouat A, Adnot S. Pulmonary hypertension in COPD: epidemiology, significance, and management: pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest.* 2010;137(6 Suppl):39s-51s.
129. Barst RJ, Mubarak KK, Machado RF, Ataga KI, Benza RL, Castro O, et al. Exercise capacity and haemodynamics in patients with sickle cell disease with pulmonary hypertension treated

- with bosentan: results of the ASSET studies. *Br J Haematol*. 2010;149(3):426-35.
130. Gruenig E, Michelakis E, Vachieri JL, Vizza CD, Meyer FJ, Doelberg M, et al. Acute hemodynamic effects of single-dose sildenafil when added to established bosentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: results of the COMPASS-1 study. *J Clin Pharmacol*. 2009;49(11):1343-52.
 131. McLaughlin V, Channick R, Ghofrani H-A, LeMarie J-C, Naeije R, Packer M, et al. Effect of Bosentan and Sildenafil Combination Therapy on Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension (PAH): Results From the COMPASS-2 Study. *Chest*. 2014;146(4_MeetingAbstracts):860A-A.
 132. Benza RL, Gupta H, Soto FJ, Park MH, Torres F, Frey N, et al. Safety and efficacy of bosentan in combination with sildenafil in PAH patients who experience inadequate clinical response to monotherapy: the COMPASS-3 study. *CHEST Journal*. 2010;138(4_MeetingAbstracts):840A-A.
 133. Lee YH, Song GG. Meta-analysis of randomized controlled trials of bosentan for treatment of pulmonary arterial hypertension. *Korean J Intern Med*. 2013;28(6):701-7.
 134. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991;115(5):343-9.
 135. Sandoval J, Bauerle O, Palomar A, Gomez A, Martinez-Guerra ML, Beltran M, et al. Survival in primary pulmonary hypertension. Validation of a prognostic equation. *Circulation*. 1994;89(4):1733-44.
 136. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation*. 2010;122(2):164-72.
 137. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galie N, Ghofrani HA, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(9):809-18.
 138. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galie N, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2005;25(2):244-9.
 139. Provencher S, Sitbon O, Humbert M, Cabrol S, Jais X, Simonneau G. Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2006;27(5):589-95.
 140. Denton CP, Humbert M, Rubin L, Black CM. Bosentan treatment for pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: a subgroup analysis of the pivotal clinical trials and their open-label extensions. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(10):1336-40.
 141. McLaughlin VV. Survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with first-line bosentan. *Eur J Clin Invest*. 2006;36 Suppl 3:10-5.
 142. Williams MH, Das C, Handler CE, Akram MR, Davar J, Denton CP, et al. Systemic sclerosis associated pulmonary hypertension: improved survival in the current era. *Heart*. 2006;92(7):926-32.
 143. Girgis RE, Mathai SC, Krishnan JA, Wigley FM, Hassoun PM. Long-term outcome of bosentan treatment in idiopathic pulmonary arterial hypertension and pulmonary arterial hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(10):1626-31.
 144. Frumkin LR. The pharmacological treatment of pulmonary arterial hypertension. *Pharmacol Rev*. 2012;64(3):583-620.
 145. Wilkins MR, Paul GA, Strange JW, Tunariu N, Gin-Sing W, Banya WA, et al. Sildenafil versus Endothelin Receptor Antagonist for Pulmonary Hypertension (SERAPH) study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(11):1292-7.
 146. Zheng Y-G, Ma H, Hu E-C, Liu G, Chen G, Xiong C-M. Oral targeted therapies in the treatment of pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis of clinical trials. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2014;29(2):241-9.
 147. Coeytaux RR, Schmit KM, Kraft BD, Kosinski AS, Mingo AM, Vann LM, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Drug Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2014;145(5):1055-63.
 148. Opitz CF, Ewert R, Kirch W, Pittrow D. Inhibition of endothelin receptors in the treatment of pulmonary arterial hypertension: does selectivity matter? *Eur Heart J*. 2008;29(16):1936-48.
 149. Takahashi H, Soma S, Muramatsu M, Oka M, Ienaga H, Fukuchi Y. Discrepant distribution of big endothelin (ET)-1 and ET receptors in the pulmonary artery. *Eur Respir J*. 2001;18(1):5-14.
 150. Soma S, Takahashi H, Muramatsu M, Oka M, Fukuchi Y. Localization and distribution of endothelin receptor subtypes in pulmonary vasculature of normal and hypoxia-exposed rats. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1999;20(4):620-30.
 151. Abraham DJ, Vancheeswaran R, Dashwood MR, Rajkumar VS, Pantelides P, Xu SW, et al. Increased levels of endothelin-1 and differential endothelin type A and B receptor expression in scleroderma-associated fibrotic lung disease. *Am J Pathol*. 1997;151(3):831-41.
 152. Provencher S, Granton J. Current treatment approaches to pulmonary arterial hypertension. *Canadian Journal of Cardiology*. 2015;in Press, Accepted Manuscript.
 153. Galie N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D60-72.
 154. Parekh JM, Shah DK, Sanyal M, Yadav M, Shrivastav

PS. Development of an SPE-LC-MS/MS method for simultaneous quantification of bosentan and its active metabolite hydroxybosentan in human plasma to support a bioequivalence study. *J Pharm Biomed Anal.* 2012;70:462-70.

155. Galie N, Badesch D, Oudiz R, Simonneau G, McGoon MD, Keogh AM, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(3):529-35.
156. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation.* 2008;117(23):3010-9.
157. Oudiz RJ, Galie N, Olschewski H, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Long-term ambrisentan therapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(21):1971-81.

Bosentan

